

№ 31
10.12.2024



SCIENCE SHINE

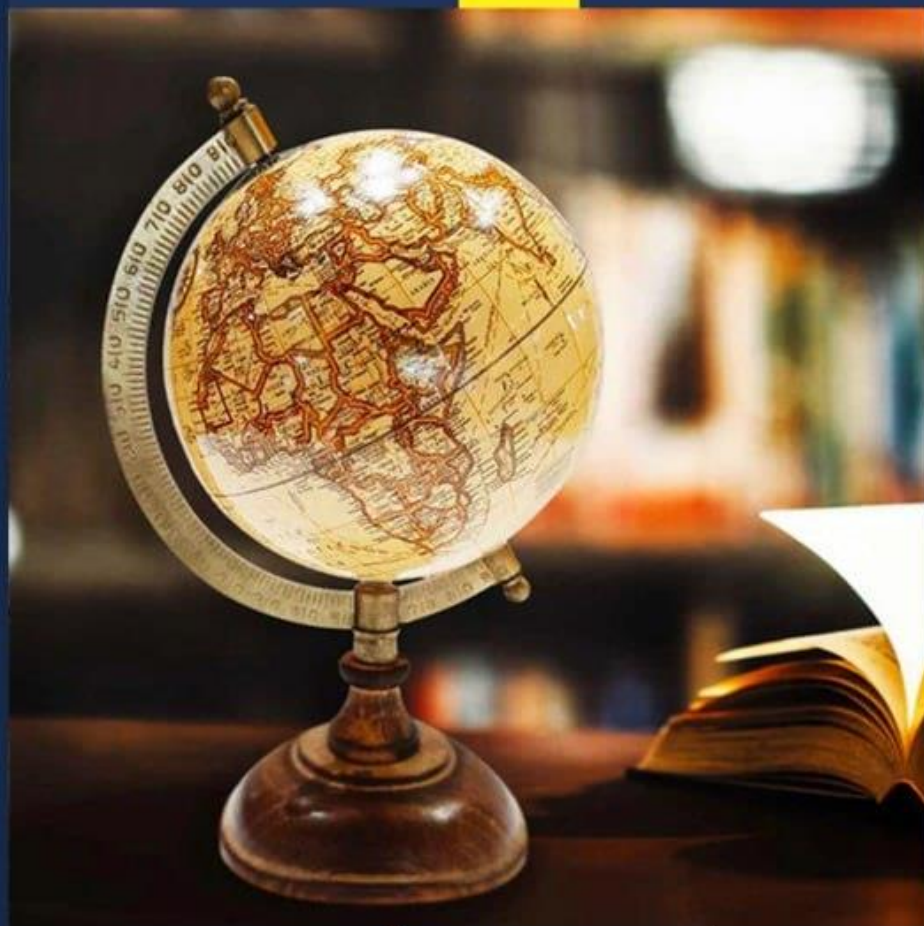
ISSN: 3030-377X

International scientific journal

Xalqaro ilmiy jurnal

Международный научный журнал

ILM NURI



Google

zenodo

CITIL INDEX

ABSTRACT

This international scientific journal is created for new scientific research.

Articles are accepted in the following areas:

- specific and technical directions
- social directions
- directions of philology
- pedagogic directions
- natural science



SCIENCE SHINE
INTERNATIONAL
SCIENTIFIC JOURNAL

ILM NURI
XALQARO
ILMIY JURNALI

СВЕТ НАУКИ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ



INTERNATIONAL SCIENTIFIC JOURNAL

SCIENCE SHINE

Issue 31

10. 12. 2024

I^WI WORLD
of JOURNALS



Google
Scholar



zenodo



OpenAIRE



НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Матчанов С.Х., Шаропова А.Т., Бегалиева Ф.У.

Ташкентская медицинская академия

В статье представлены инновационные аспекты патогенетической терапии ревматоидного артрита (РА). Дан анализ действующих национальных и международных рекомендаций по диагностике и лечению РА. Показано, что инновационный подход к ведению пациентов с активным РА заключается не только в применении новых лекарственных препаратов, но и в определении стратегии лечения с обязательным достижением цели. В статье дан краткий обзор генно-инженерных биологических препаратов, применяемых для лечения РА. Особое внимание уделено синтетическим препаратам таргетного действия – ингибиторам янус-киназ. Приведены собственные данные по оценке эффективности и безопасности тофацитиниба в лечении пациентов с РА

Ключевые слова: ревматоидный артрит, болезнь-модифицирующая терапия.

NEW POSSIBILITIES OF TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

In this article innovative issues of rheumatoid arthritis (RA) treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) have been discussed. Updated national and international (EULAR 2016) recommendations for management of RA have been analyzed. It was pointed out that current approach rests on treat-to-target strategy and on early aggressive therapy with conventional synthetic drugs and/or biological agents. The brief review of available biologics approved for RA treatment has been presented. The novel class of target synthetic disease modifying drugs (ts-DMARD) was highlighted. Authors have presented their clinical experience data demonstrating efficacy and safety of novel ts-DMARD Tofacitinib, a Janus kinase inhibitor in RA treatment.

Key words: rheumatoid arthritis, disease-modifying therapy.

Ревматоидный заболевания занимают ведущее положение среди воспалительных заболеваний костно-суставной системы, включают более 150 болезней и синдромов, медико-социальная и экономическая нагрузка на общество в первую очередь связана с болями в нижней части спины,

остеоартрозом, ревматоидным артритом остеопорозом и костно-мышечными травмами. Ревматоидный артрит — хроническое системное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, сопровождающееся преимущественным поражением периферических суставов и в развитии, которого значительную роль играют аутоиммунные механизмы [1–3]. Заболеваемость РА составляет около 3 случаев на 10000 населения, а показатель распространенности достигает 1% во всем мире. В большинстве случаев через 5 лет от дебюта заболевания 33% - 35% пациентов не могут заниматься своей профессиональной деятельностью, а через 10 – 15 лет многие имеют существенные необратимые нарушения функции суставов. Средняя продолжительность жизни у больных с РА сокращается в среднем на 5 -10 лет, за исключением пациентов, ответивших на терапию. На увеличение уровня смертности влияют:

- возраст
- мужской пол
- положительный ревматоидный фактор (РФ)
- раннее эрозирование суставов
- наличие системных проявлений
- повышение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ)
- инфекции
- сердечно-сосудистые заболевания
- заболевания почек

Течение болезни. Ревматоидный артрит прогрессирует в трёх стадиях. В первой стадии происходит пери артикулярный отек синовиальных сумок, вызывающее боль, местное повышение температуры и припухлость вокруг суставов. Вторая стадия — это стремительное деление клеток, которое приводит к уплотнения синовиальной оболочки. В третьей стадии воспалённые клетки высвобождают фермент, который поражает кости и хрящи, что часто приводит к деформации задетых суставов, увеличения боли и потере двигательных функций. Как правило, вначале заболевание протекает медленно, с постепенным развёртыванием клинической симптоматики в течение нескольких месяцев или лет, значительно реже — подостро или остро. Около 2/3 случаев проявляется полиартритом, остальные — моно- или олигоартритом, причём суставной синдром часто не имеет клинической специфики, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику. Суставной синдром характеризуется наличием утренней скованности более 30 минут и

аналогичных проявлений во второй половине ночи — симптомы «тугих перчаток», «корсета»; постоянной спонтанной боль в суставах, усиливающейся при активных движениях. Исчезновение скованности зависит от активности процесса: чем больше активность, тем больше продолжительность скованности. Для суставного синдрома при ревматоидном артрите характерны монотонность, продолжительность, сохранение остаточных явлений после лечения. Выделяет «суставы поражения» и «суставы исключения». К первым относятся (в порядке частоты встречаемости): II и III пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые плюснефаланговые, коленные и лучезапястные, локтевые и голеностопные. «Суставы исключения» следующие: дистальные межфаланговые, I пястно-фаланговый (большого пальца кисти). Ревматоидный артрит часто сочетается с другими болезнями суставов — остеоартрозом, ревматизмом, системными болезнями соединительной ткани.

Внесуставные проявления:

- Со стороны сердечно-сосудистой системы: перикардит, васкулит, гранулематозное поражение клапанов, атеросклероз.
- Дыхательная система: плеврит, интерстициальные заболевания.
- Кожа: ревматические узелки, утолщение и гипотрофия, васкулит.
- Нервная система: компрессионная нейропатия, сенсорно-моторная нейропатия, множественные мононевриты, цервикальный миелит.
- Органы зрения: сухой кератоконъюнктивит, эписклерит, склерит, периферическая язвенная кератопатия.
- Почки: амилоидоз, васкулит, нефрит, НПВП-нефропатия
- Кровь: анемия, тромбоцитоз, нейтропения.

Клиническая классификация ревматоидного артрита

1. Основной диагноз:

- ♣ Ревматоидный артрит серопозитивный
- ♣ Ревматоидный артрит серонегативный
- ♣ Особые клинические формы ревматоидного артрита:
 - Синдром Фелти
 - Болезнь Стилла взрослых
- ♣ Ревматоидный артрит вероятный

Серопозитивность и серонегативность РА определяется в зависимости от обнаружения, для определения которых необходимо использовать стандартизованные лабораторные методы.

2. Клиническая стадия:

♣ Очень ранняя стадия: длительность болезни 1 года при наличии типичной симптоматики РА

♣ Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкции мелких (III-IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений

3. Активность болезни:

♣ 0 = ремиссия (disease activity score - DAS28 < 2,6)

♣ 1 = низкая (DAS28 = 2,6-3,2)

♣ 2 = средняя (DAS28 = 3,3 - 5,1)

♣ 3 = высокая (DAS28 > 5,1)

4. Внесуставные (системные) проявления:

- ревматоидные узелки
- кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-артериит)
- васкулиты других органов
- нейропатия (мононеврит, полинейропатия)
- плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной)
- синдром Шегрена
- поражение глаз (склерит, эписклерит)
- интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)

5. Инструментальная характеристика:

• Наличие эрозий с использованием рентгенографии, возможно магнитнорезонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ):

о Неэрозивный

о Эрозивный

• Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру, в модификации):

1 стадия - околосуставной остеопороз

2 стадия – остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии

3 стадия – признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах

4 стадия – признаки предыдущей стадии + костный анкилоз

Развернутая характеристика рентгенологических стадий (определяется по рентгенограммам суставов кистей и стоп):

1 стадия. Небольшой околосуставной остеопороз. Единичные кистовидные просветления костной ткани. Незначительное сужение суставных щелей в отдельных суставах.

2 стадия. Умеренный (выраженный) околосуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Единичные эрозии суставных поверхностей (1-4). Небольшие деформации костей.

3 стадия. Умеренный (выраженный) околосуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные эрозии суставных поверхностей (5 и более). Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов.

4 стадия. Умеренный (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.

6. Дополнительная иммунологическая характеристика – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП):

- АЦЦП – позитивный
- АЦЦП – негативный

7. Функциональный класс:

I – полностью сохранены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

II – сохранены: самообслуживание, профессиональная деятельность, ограничена: непрофессиональная деятельность

III – сохранено: самообслуживание, ограничены: непрофессиональная и профессиональная деятельность

IV – ограничены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

8. Осложнения:

- вторичный амилоидоз
- вторичный остеоартроз

- системный остеопороз
- атеросклеротическое поражение сосудов
- остеонекроз
- туннельные синдромы (синдром запястного канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов)
- подвывих атланта-аксиального сустава, в том числе с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника

Диагностика ревматоидного артрита

Лабораторные исследования, рекомендуемые для обследования пациентов с подозрением на ревматоидный артрит:

1. Общий анализ крови с подсчётом количества тромбоцитов.
2. Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулиновые фракции, общий билирубин, мочевины, креатинин, электролиты, кальций, холестерин, липидный спектр крови, С-реактивный белок, ревматоидный фактор).
3. Исследование уровня антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).
4. Общий анализ мочи, определение белка в моче.
5. Исследование сывороточных иммуноглобулинов

Ранняя диагностика подразумевает исследование уровня АЦЦП:

• АЦЦП — обязательно выполняется для ранней диагностики ревматоидного артрита, т. к. является более чувствительным и специфичным серологическим маркером раннего ревматоидного артрита, чем ревматоидный фактор (РФ). (РФ — белки, которые вырабатываются иммунной системой человека и атакуют собственные клетки, ошибочно воспринимая их как чужеродные.)

• АЦЦП выявляются у 40-50 % больных ревматоидным артритом с отрицательным РФ.

• АЦЦП "+" является показанием к началу антиревматической терапии на ранней стадии (менее шести месяцев), что позволяет эффективно затормозить прогрессирующее поражение суставов.

• АЦЦП "+" значимо для дифференциальной диагностики и прогнозирования течения ревматоидного артрита.

Инструментальные методы диагностики, рекомендуемые для обследования пациентов с подозрением на ревматоидный артрит:

- рентгенография суставов;

- УЗИ суставов;
- МРТ суставов;
- артроскопия;
- диагностическая пункция сустава: иммунологическое, цитологическое

исследование, бактериальный посев синовиальной жидкости.

Лечение ревматоидного артрита

Цели: уменьшение или устранение симптомов артрита и внесуставных проявлений, контроль над воспалительной активностью, предотвращение прогрессирования костно-суставной деструкции, сохранение и существенное улучшение качества жизни, увеличение продолжительности жизни до среднего уровня в популяции.

Treat to Target (T2T) — лечение до достижения цели (рекомендации EULAR)

Общие рекомендации:

1. Исключение стрессов.
2. Исключение чрезмерного облучения солнечной радиацией.

Интенсивное солнце тоже провоцирует развитие ревматических заболеваний.

3. Активное лечение сопутствующих инфекций, при необходимости вакцинация.

4. Профилактика атеросклероза: употребление пищи с малым содержанием жира, холестерина и высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, отказ от курения, контроль массы тела, физические упражнения, приём фолиевой кислоты.

5. Профилактика остеопороза: пища с высоким содержанием кальция, приём витамина Д, возможно назначение бисфосфонатов.

Медикаментозное лечение

Базисная терапия ревматоидного артрита

БПВП — базисные противовоспалительные препараты (синонимы: базисные препараты, болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, медленно действующие препараты) — главный компонент лечения РА, при отсутствии противопоказаний они должны быть назначены каждому пациенту с этим диагнозом. Особенно важно назначение БПВП сразу после установления диагноза на ранней стадии, когда имеется ограниченный период времени (несколько месяцев) для достижения наилучших отдалённых результатов — так называемое "терапевтическое окно".

Метотрексат — один из основных препаратов терапии РА. Цитотоксический препарат из группы антиметаболитов. По структуре аналог фолиевой кислоты. Каждому пациенту с РА при отсутствии явных противопоказаний должна быть назначена терапия метотрексатом.

Метотрексат является препаратом выбора при активном ревматоидном артрите, как на ранней, так и в развёрнутой и поздней стадиях. Этот препарат обладает значительной терапевтической широтой и возможностью индивидуального подбора дозировок, эффективные дозы находятся в диапазоне 15-30 мг/нед, в среднем — 20 мг/нед.

Метотрексат достаточно безопасен, требует минимального лабораторного контроля (общий анализ крови и трансаминазы), целесообразно назначение фолиевой кислоты 3-5 мг/сут в дни без введения препарата. Применяют внутрь, подкожно и внутримышечно.

Основные нежелательные явления: М-эрозивный стоматит, эрозивный гастрит, диспепсия, геморрагический энтероколит, гепатоцеллюлярный синдром, нефротоксичность, обструктивная мочекишечная непроходимость.

Лефлуномид — противовоспалительное, иммуномодулирующее, антипролиферативное действие. Специально был разработан для лечения РА.

Нежелательные явления: желудочно-кишечная токсичность, печёночная токсичность, кожная сыпь, алоpecia, цитопения, фиброзирующий альвеолит, снижение веса, лихорадка, почечная токсичность — при их развитии необходим приём холестирамина по 8 г три раза в день в течение 11 дней.

Биологическая терапия РА

Введение ГИБП (генно-инженерных биологических препаратов) стало главным прорывом в лечении ревматических заболеваний. ГИБП представляют собой искусственные антитела (белки из группы иммуноглобулинов). С появлением биологических препаратов появилась возможность достичь длительной и стойкой ремиссии у больных с ревматоидным артритом. В настоящее время ГИБП разделены на группы по их механизму действия:

- препараты, направленные на подавление продукции ФНО-альфа (фактора некроза опухоли): инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб пегол, голимумаб.
- ингибиторы иммуноглобулинов: ИЛ-1, ИЛ-6.
- абатацепт — растворимый белок, направленный на подавление ко-стимуляции Т-клеток,

• препараты, блокирующие действие В-клеток (ритуксимаб и белимумаб), применяются при ревматоидном артрите и системной красной волчанке.

В последнее время в лечении серонегативных спондилоартритов, включая псориатический артрит, широко используются устекинумаб (блокатор ИЛ-12\23) и секукинумаб (ингибитор ИЛ-17).

Побочные эффекты. Биологические препараты помимо положительных свойств обладают и отрицательными:

• *Снижение противоинфекционного и (потенциально) противоопухолевого иммунитета.* Общими для всех антагонистов ФНО-альфа нежелательными побочными реакциями (НПР) является повышение восприимчивости к инфекциям, включая возможность обострения гистоплазмоза (грибкового заболевания) и гепатита В. Появляется риск развития демиелизирующих заболеваний, волчаночноподобного синдрома (лекарственной волчанки, которая возникает в результате приёма медикаментозных препаратов), злокачественных новообразований, тромбоэмболии (закупорки кровеносного сосуда тромбом), реакции гиперчувствительности. Среди наиболее частых НПР фигурируют назофарингит (воспаление слизистой оболочки носоглотки), инфекции мочевых и верхних дыхательных путей, боль в животе, диарея, появление АНФ (антинуклеарного фактора, который показывает наличие или отсутствие аутоиммунного заболевания) и антител к двуспиральной ДНК. Особенно возрастает восприимчивость организма к туберкулёзу. При применении антагонистов ФНО-альфа туберкулёз может давать атипичную клиническую картину. Учитывая это, до начала терапии ГИБП все пациенты должны быть обследованы на предмет как активной так и латентной туберкулёзной инфекции: проба Манту, Диаскин-тест.

• *Риск развития аллергических реакций и иммуногенность*, т. е. реакция собственной иммунной системы на ГИБП, которые содержат чужеродный мышинный белок. Вырабатываемые при этом нейтрализующие антитела к ГИБП снижают эффективность проводимой терапии и способствуют развитию инфузионных\постинъекционных реакций. Чаще всего эти антитела образуются к инфликсимабу, содержащему больше мышинового компонента, чем гуманизированные анти-ФНО-альфа препараты. Частота их появления при РА составляет от 7 до 53 % в зависимости от дозы. Назначение инфликсимаба в комбинации с метотрексатом снижает вероятность образования антител. При лечении этанерцептом и адалимумабом антитела выявляются реже (5-17 %).

При применении адалимумаба в комбинации с метотрексатом частота возникновения антител минимальна и составляет около 1 %.

Действие антагонистов ФНО альфа вызывает небольшое, но длительно сохраняющееся увеличение содержания холестерина ЛПВП (так называемый "хороший" холестерин). Которое, в свою очередь, может оказать благоприятный эффект на сердечно-сосудистые риски у пациентов с хроническим артритом. Доказано снижение частоты сердечно-сосудистой патологии и летальности в группе больных РА, получавших лечение анти-ФНО-альфа препаратами, по сравнению с пациентами, в комплексной терапии которых данная группа препаратов не использовалась. С другой стороны, следует иметь в виду, что у больных РА с застойной сердечной недостаточностью антагонисты ФНО-альфа должны применяться с особой осторожностью. Поскольку они способны приводить к декомпенсации кровообращения и увеличению летальности. Выраженная хроническая сердечная недостаточность является противопоказанием для назначения ГИБП.

Класс малых молекул

Тофацитиниб — препарат нового класса для терапии РА. Он может использоваться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с метотрексатом или другими БПВП вне зависимости от приёма пищи.

Симптоматическая терапия

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты. Их особенность — быстрое наступление терапевтического эффекта, активное подавление боли и воспаления (диклофенак, "Нимесил", "Найз", "Аркоксия" и др.)

ГКС — глюкокортикостероиды. Применяются в следующих случаях:

- при максимальной активности воспалительного процесса;
- при интенсивных болях, не купирующихся НПВП;
- при генерализованном артрите с экссудативными проявлениями;
- при системных проявлениях РА;
- как компонент bridge-терапии ("Метипред", преднизолон, "Полькортолон")

Локальная терапия ГКС — внутрисуставно и периартикулярно: бетаметазона дипропионат-дипроспан; триамцинолона ацетонид ("Кеналог"); гидрокортизон ацетат.

Немедикаментозное лечение

Несмотря на то, что медикаментозная терапия является главным компонентом лечения РА, **немедикаментозные методы** играют важную роль в достижении полноценного лечебного эффекта. Цель реабилитационных мероприятий — восстановление нарушенных или утраченных способностей пациента, его адаптация к хроническому заболеванию.

Лечебная физкультура и трудотерапия (специальные упражнения, имитирующие движения в процессе самообслуживания, направленные на восстановление моторики) полезны больным РА. Физиотерапия и бальнеотерапия полезны пациентам с низкой активностью воспаления, они могут заметно уменьшить симптоматику и улучшить подвижность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достигнутые успехи в области разработки инновационных подходов к лечению аутоиммунных ревматических процессов, в том числе РА, позволяют существенно улучшить результаты лечения тяжелых неуклонно прогрессирующих заболеваний, добиться лекарственной ремиссии, предотвратить развитие осложнений и неблагоприятных исходов. Важным аспектом реализации современной концепции ведения больных РА является своевременное и рациональное применение болезньмодифицирующей терапии в клинической практике.

Литература:

1. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Каратеев Е.Д. Опыт применения тофацитиниба в лечении резистентного ревматоидного артрита // Современная ревматология. – 2015. – № (2). – С. 28–32.
2. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Звоноренко М.С. Новые возможности повышения эффективности и безопасности лечения ревматоидного артрита // Медицинский алфавит. – 2016. – № 22 (3). – С. 2–7.
3. Каратеев Д.Е. Новое направление в патогенетической терапии ревматоидного артрита: первый ингибитор Янус-киназ тофацитиниб // Современная ревматология. – 2014. – № (1). – С. 39–44.
4. Насонов Е.Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2013.
5. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – № 26 (1). – С. 4–10.



6. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52. – С. 209–221.
7. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.
8. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (4). – С. 409–419.