

УДК: 616.316-008.8-02

Современная тактика ведения больных с ревматоидным артритом. Роль врача общей практики

Л.М. Пасиешвили, Л.Н. Бобро, Н.М. Железнякова

*Харьковский государственный медицинский университет, Харьков***Ключевые слова:** ревматоидный артрит, патогенез, лечение, реабилитация

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении больных с ревматоидным артритом (РА), и до настоящего времени многие вопросы остаются нерешенными. Так, давая определение заболеванию, мы и до сегодняшнего дня используем тезис «...с неизвестной этиологией». В тоже время многие вопросы патогенеза заболевания нашли свое отражение в современной литературе. Так является доказанным аутоиммунный генез патологического процесса, при котором в ответ на неспецифический «раздражитель» развивается ответная иммунная реакция, которая сопровождается образованием измененных, агрегированных иммуноглобулинов – IgA, IgG и IgM. Это приводит к тому, что изменяется

к ним отношение иммунной системы, и они воспринимаются как чужеродные антигены. Наблюдается формирование ревматоидного фактора (РФ), который на 70-80% является IgM. Таким образом, измененный иммуноглобулин при взаимодействии с соответствующим РФ и комплексообразовании образует иммунные комплексы, которые фиксируются на синовиальной оболочке и появляются в синовиальной жидкости. Следовательно, развитие иммунного ответа извращается через формирование антител к собственным, но измененным клеткам (рис.1).

Данное обстоятельство определяет трудности в подборе медикаментозной терапии. Во-первых, нет фиксированного этиологического фактора, с которым можно было бы связать

возникновение РА; во-вторых, развивающийся аутоиммунный процесс требует разработки адекватной терапии, особенностью которой было бы лечение основного заболевания без повреждения тканей, выступающих антигеном. В-третьих, и до настоящего времени нет единого высокоэффективного препарата, с которым можно было бы связывать надежды на выздоровление таких больных. Таким образом, от эффективности и безопасности применяемых лекарственных препаратов при ревматоидном артрите зависит не только купирование болевого синдрома, но и течение основного заболевания, частота и время возникновения осложнений.

Еще совсем недавно, определяя направление и объем лечения больных с РА считали, что базисная терапия заболеваний ревматической группы больных состоит в назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Причем их использование начинали на ранних стадиях, а курсы терапии продолжались от нескольких месяцев (1-3) до постоянного приема этих препаратов. И хотя они не обладали специфичностью, при их назначении удавалось купировать болевой синдром, который во многих случаях доминировал в клинической картине заболевания; оказывать противовоспалительное и жаропонижающее действие. Еще на тех этапах использования НПВП было обращено внимание, что лечебные мероприятия при РА не соответствуют предъявляемым

к ним требованиям: не удавалось «вылечить» больного, не было возможности остановить прогрессирующий патологический процесс в пораженном суставе и предотвратить вовлечение новых суставов в этот процесс, невозможно было предотвратить развитие осложнений. Кроме того, было доказано, что прием НПВП как коротким курсом, так и тем более при длительном их использовании, приводит к развитию осложнений со стороны многих органов и систем.

Так, показано, что уже в раннем периоде использования данных групп препаратов может формироваться НПВП-зависимая гастропатия, гломерулонефрит, гепатит и ряд других заболеваний. Это явилось предпосылкой к ограничению их применения и укорочению курса терапии. В настоящее время большинство ревматологов высказывает мнение о том, что применение НПВП показано только в течение первых 1-2 недель для купирования болевого синдрома путем подавления острого воспалительного процесса. Следовательно, явилось необходимостью проведение исследований, направленных на установление этиологического фактора заболевания, разработку отдельных патогенетических механизмов и на основании этого – адекватных лечебных мероприятий.

В настоящее время является доказанным, что РА – заболевание полиэтиологическое. Даже в тех случаях, когда удается связать его возникнове-

Патогенез ревматоидного артрита

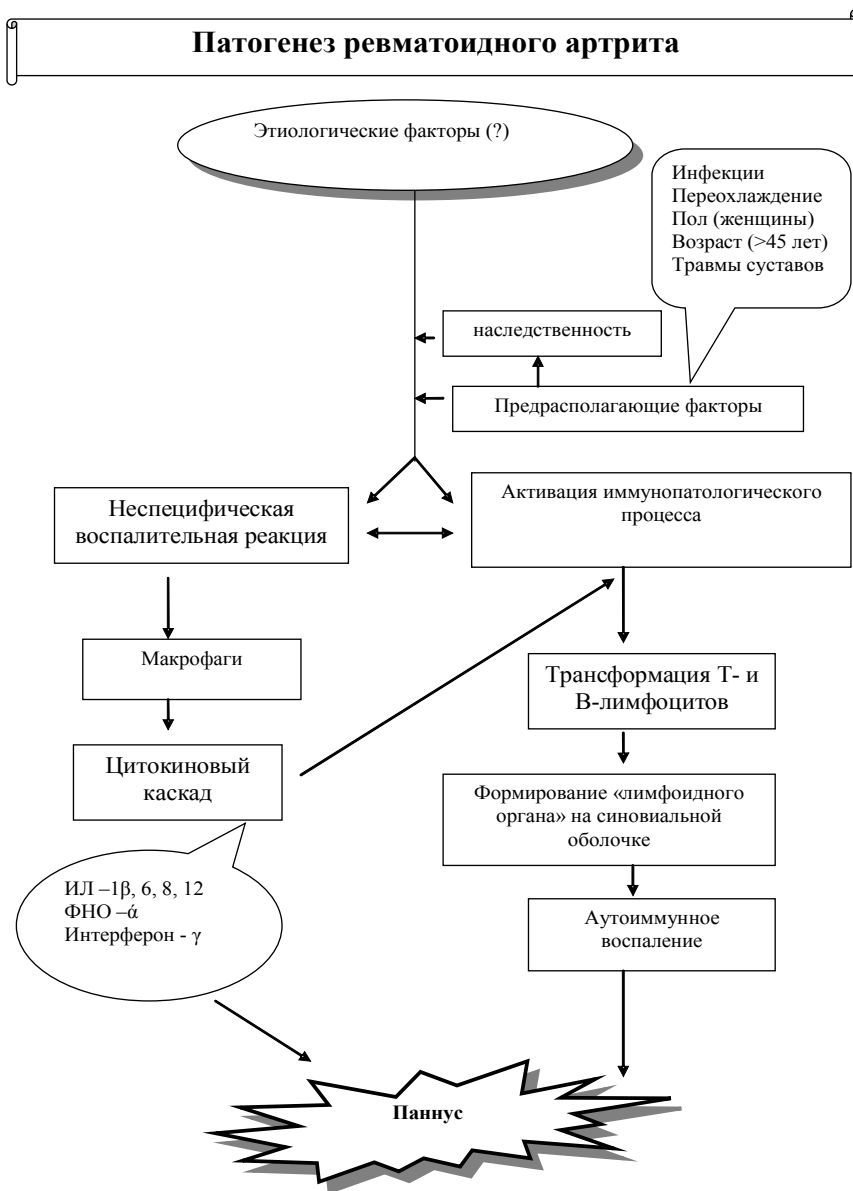


Рис. 1:

ние с перенесенной ранее инфекцией (чаще верхних дыхательных путей), формирование патогенеза не вписывается в рамки заболеваний, обусловленных инфекционным агентом. Это стало основанием к появлению ряда теорий возникновения РА. Так, его патогенез рассматривают в рамках иммунологических «сбоев», которые, через комплекс реакций приводят к патологическому апоптозу (рис.1). При этом запуск патологического процесса осуществляется комплексом антигенов, среди которых инфекционный агент в большинстве случаев не является доминирующим. В пораженных тканях идет формирование воспалительного ответа, который на ранних этапах, по-видимому, не имеет какой-либо специфичности. Для того чтобы эта специфичность «проявила себя», необходимо несколько факторов (ка-

ется вначале заболевания. Причем доказано, что при РА развивается Th-1 тип иммунного ответа, при котором активация иммунной системы идет через провоспалительные цитокины – ИЛ-1 β , 6,8,12, ФНО- α , интерферон – ИФ- γ . Такая последовательность и объем включения иммунной системы в патогенез РА обеспечивает специфичу и хронический рецидивирующий характер заболевания.

Изложенная концепция формирования РА объясняет трудности в синтезе лекарственных препаратов, которые могли бы взять на себя контроль над всем объемом иммунологических реакций на разных этапах запуска патологии.

В последние годы синтезировано ряд лекарственных препаратов, которые вошли в блок современных базовых препаратов ревматических заболеваний. К ним относят болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАП).

В тоже время назначение НПВП и до настоящего времени применяют у больных с РА. Используют как производные кислот (салициловой, антралиновой, индолуксусной и др., всего 8 групп), так и не кислотные производные (нимесулид и коксибы – целебрекс, рофекоксиб).

В практической медицине большее значение придается классификации НПВП с учетом их селективности по отношению к ЦОГ-2. Синтезированные в последние годы НПВП с ЦОГ-2 относительно селективным (нимесулид, мовалис, этодолак) и высокоселективным специфическим действием (целебрекс, рофекоксиб) позволили уменьшить количество побочных эффектов препаратов данных групп. Предпосылкой к их синтезу послужило доказательство ингибирования энзима циклооксигеназы (ЦОГ-1) НПВП неселективного действия, в результате чего отмечается блокирование синтеза простагландинов. И если блокирование патологических процессов, в которых участвуют простагландины (воспаление, боль, нейродегенерация и др.) является их позитивным действием, то подавление физиологических процессов в почках, ЦНС, костях и других органах, которые в такой ситуации являются не защищенными, может привести к проявлению побочных эффектов данных групп препаратов. Таким образом, как уже было отмечено, в терапии РА предполагается использование НПВП (лучше селективного действия), учи-

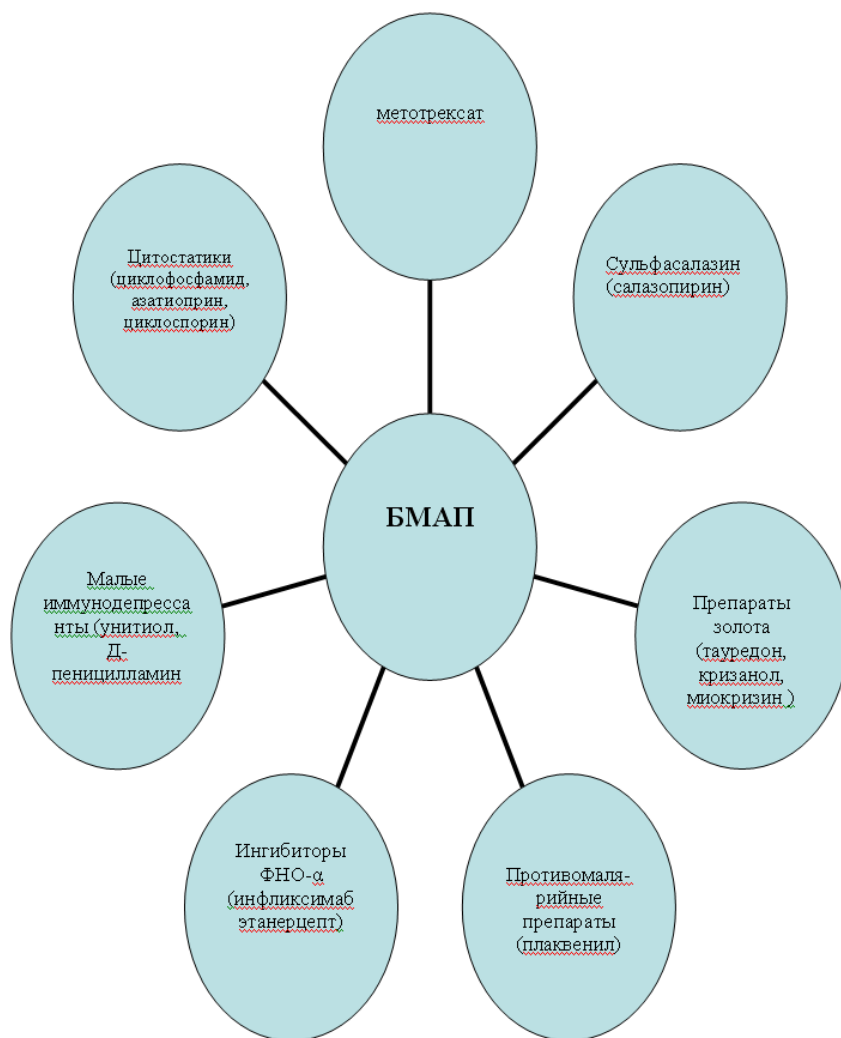


Рис. 2: Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты

тывая их противовоспалительное и тривенно). Такой режим использования ГК был принят в 2001 г. первым европейским симпозиумом по глюкокортикоидной терапии, что дало возможность прийти к общему знаменателю при определении терминологии и номенклатуры доз.

Не утратили своего значения и Выбор гормонального препарата глюкокортикоиды. Их использование зависит от многих моментов, среди которых: степень активности патологического процесса, степень вовлеченности в процесс внутренних органов, индивидуальная переносимость, длительность приема, побочные действия препаратов. В клинической практике предпочтение следует отдавать низким дозам ГК, что позволит избежать (или уменьшить) число побочных эффектов препарата. В настоящее время большинством исследователей рекомендуется прием метилпреднизолон (медрола) – препарата с наименьшим числом побочных эффектов. Его назначение возможно больным с повышенными цифрами артериального давления, ожирением, заболеваниями пищеварительного

тракта и нестабильной психикой. В тоже время гидрокортизон не рекомендуется к применению у больных с заболеваниями почек и сердца (негативное влияние на водно-солевой обмен); триамцинолон потенцирует развитие кушингоида, психических нарушений и амиотрофии; дексаметазон – подавляет функцию нейтрофилов и имеет наибольший аппетит-стимулирующий эффект.

В большинстве случаев прием препаратов осуществляется перорально, реже – парентерально (в/в или в/м). Суставное введение глюкокортикоидов, которое совсем еще недавно широко использовалось в практической медицине с целью быстрого получения клинического эффекта, не всегда оправдано. Да, улучшение состояния больного отмечается в короткий срок (уменьшение воспаления, а следовательно, боли и отека сустава), однако оно кратковременно, а по окончании действия ГК возможно повторное ухудшение состояния больного с обострением синовита. Кроме того, существуют достаточное количество противопоказаний для использования данного метода терапии. В таком случае предпочтительным является не внутрисуставное, а периартикулярное введение ГК.

Предполагается, что назначение ГК и подбор первоначальной дозы препаратов необходимо проводить в условиях стационара, что дает возможность систематического контроля и выявления ранних побочных эффектов. Однако даже прием короткого курса ГК всегда заканчивается амбулаторно (ввиду краткости пребывания в стационаре), что откладывает определенный отпечаток на процесс лечения. Семейный врач должен придерживаться выработанной годами тактики ведения таких больных. Во-первых, снижение дозы препарата идет постепенно – не более 2,5-5 мг преднизолон в 5-7 дней под контролем клинической симптоматики. Основными клиническими показателями эффективности препарата является купирование болевого синдрома и утренней скованности. Если же не удается снизить дозу ГК в такой схеме (на фоне снижения дозы усиливаются основные клинические симптомы и синдромы), то рекомендуется возвращение к ранее применяемой дозе еще на период 5-7 дней. Если же разговор идет о длительном приеме ГК, то «остаточная» доза препаратов определяется по ее эффективности. Во-вторых, применение ГК всегда

происходит на фоне базисной терапии, что позволяет контролировать патологический процесс. В-третьих, использование ГК должно быть под постоянным контролем (не реже 1 раза в месяц при длительном или постоянном их использовании), что позволит ограничить число побочных эффектов. Данный амбулаторный этап лечения обычно ложится на плечи участковых или семейных врачей. Ими же определяется и необходимость консультации ревматолога, как по вопросам коррекции терапии, так и при прогрессировании заболевания.

К базисным препаратам лечения РА относят болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, отличительной особенностью которых при сравнении с НПВП и ГК является их способность уменьшать и/или предотвращать повреждение суставов, сохранять их структуру и функцию. Эффект препаратов связывают с их способностью блокировать действие ряда ферментов, которые потенцируют отдельные звенья воспалительных реакций и иммуномодулирующим эффектом (подавляют синтез провоспалительных цитокинов). К этой группе относят следующие препараты: сульфасалазин (салазопиридин), метотрексат, гидроксихлорохин (плаквенил), лефлуномид (АРАВА), инфликсимаб, препараты золота (кризанол, ауранофин и др.), цитостатики (азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин), Д-пеницилламин (рис.3).

Является общепризнанным, что использование БМАП должно начинаться как можно раньше, не позже, чем через 3 месяца после установления диагноза, причем их назначение может осуществляться длительное время (до 6 мес.) в терапевтической и поддерживающей дозе. Выбор препарата зависит от течения патологического процесса: при остром и неуклонно прогрессирующем - предпочтение отдают метотрексату, при хроническом течении может быть ис-

пользован сульфасалазин. Реже используют оба препарата одновременно. При этом сульфасалазин назначают по 1000 мг 2-3 раза в день в течение 1-3 месяцев; метотрексат - по 7,5-20 мг препарата в неделю 1-2 месяца. В качестве базисной терапии можно применять АРАВу по 10 мг в день 4-12 недель (табл.1).

Препараты золота и Д-пеницилламин используют реже из-за более низкой эффективности и большого количества побочных действий: кашель, одышка, фиброзирующий альвеолит, лихорадка, суставной синдром и др. В тоже время хороший клинический эффект оказывает незаслуженно забытый унитиол (малый иммунодепрессант), который практически не вызывает побочных эффектов (только около 5% больных - аллергическая реакция). Его эффективность обусловлена способностью переводить нерастворимые формы коллагена в растворимые, тем самым, обеспечивая длительное сохранение активности суставов.

Инъекционная форма солей золота - кризанол (эффект обусловлен влиянием на показатели специфического и неспецифического иммунитета) используется в дозе 25-50 мг препарата 1 раз в неделю, при этом клинический эффект от его приема начинает регистрироваться только через 2-3 месяца регулярного приема с максимальным проявлением через полгода. Такой временной период запаздывания положительной клинической динамики не всегда оправдан, особенно при прогрессировании заболевания и еще труднее непосредственно объяснить больному отсрочку эффективности лечения.

К группе БМАП относят плаквенил (гидроксихлорохин), клинический эффект которого связывают с его способностью тормозить продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β) и иммуноглобулинов класса G и А, подавлять пролиферацию фибробластов и активность лизосомаль-

ных ферментов. Плаквенил назначают по 200 мг 1-2 раза в день в течение 4-6 месяцев. Длительный прием препарата требует контроля клинического анализа крови (лейкопения) и консультации окулиста (ретинопатия).

Использование БМАП (сульфасалазина, метотрексата) может оказывать негативное влияние на миелопоэз (контроль общего анализа крови ежемесячно), а метотрексат также может вызывать развитие фиброза и цирроза печени (контроль трансаминаз - ежемесячно).

Длительность использования препаратов базисной терапии обуславливает контроль их побочных действий, что может привести к смене группы препаратов (желательно после консультации ревматолога). В тоже время в компетенции семейного или участкового врача находится вопрос о длительности приема препаратов и использованной дозе. Одновременно лечащий врач может решать вопрос и о комбинации различных препаратов из группы БМАП. При этом установлено, что прием метотрексата может сочетаться с сульфасалазином, гидроксихлорохином, циклоспорином инфликсимобом.

Особого внимания врачей амбулаторной практики должны удостаиваться больные пожилого возраста, у которых дозы препаратов должны соответствовать $\frac{1}{2}$ или $\frac{1}{3}$ средней терапевтической и порой оставаться на этом уровне. При необходимости увеличения дозы ее коррекция проводится не чаще чем раз в неделю. Развитие побочных эффектов у такого контингента больных может наступать раньше и даже на меньших дозах, что обуславливает более тщательный контроль.

К группе базисных препаратов относят цитостатики (азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин-А, неосар, лейкеран), местом приложения действия которых является синтез

Табл. 1

Наиболее часто используемые препараты группы БМАП и их дозировка

Препарат	Доза	Длительность приема
Метотрексат	7,5-20 мг в неделю	1-2 мес.
Сульфасалазин	1000 мг 2-3 раза в день	1-3 мес.
Гидроксихлорохин (плаквенил)	200 мг 2 раза в день	2-6 мес.
Лефлуномид (АРАВА)	10-20 мг в день	1-3 мес.
Кризанол, тауредон	25-50 мг в/м через 2-4 недели	3-6 мес.
Ауранофин	3-6 мг в день	4-6 мес.
Д-пеницилламин	250-750 мг в день	3-6 мес.
Унитиол	5%-5 мл в/м курсами по 20-30-40 инъекций	3-4 курса в год
Инфликсимаб на фоне приема метотрексата	3-10 мг в/в каждые 2 мес. или 3-5 мг в/в - раз в мес.	От нескольких дней до 4 мес.

ДНК, что приводит к подавлению избыточного образования клеток синовиальной оболочки – синовиоцитов. При этом их назначение показано при системных проявлениях заболевания, обусловленных развитием васкулита. Начинают лечение со среднетерапевтических доз: циклофосфамид по 100-150 мг в сутки; азатиоприн по 50-100 мг в сутки; циклоспорин по 2,5 мг/кг в сутки. В последующем переходят на поддерживающие дозы препарата, которые уменьшают в среднем на 1/2 от начальной и лечение продолжают в течение 2-4 месяцев. При этом при приеме данной группы препаратов показан контроль клинического анализа крови (анемия), артериального давления, функции почек.

В последние годы идет разработка препаратов, основное приложение действия которых направлено на подавление выработки цитокинов, которые участвуют в патогенезе РА. Так синтезированы инфликсимаб (ремикеид) и этанерцепт (енбрель). И хотя доказан их положительный эффект на клинические проявления заболевания, однако количество и выраженность побочных эффектов не позволяет рекомендовать к широкому применению.

Роль врача общей практики в оптимизации течения РА трудно переоценить. Задержка больного на уровне первичного звена медицинской помощи, позднее направление к специалисту является одной из главных причин ухудшения прогноза и неудач в лечении у данной категории больных. Для сокращения потерь времени на этапе первичной медицинской помощи и облегчения качества диагностики РА зарубежными и отечественными учеными предложены алгоритмы «клинического подозрения на РА» и ранней диагностики заболевания, которыми должен владеть врач общей практики (рис.3).

Не менее ответственным для течения заболевания является и послегоспитальный этап, на котором наиболее тесно больной контактирует также с семейным врачом.

Хроническое рецидивирующее течение РА подразумевает диспансерное наблюдение за такими больными, которое осуществляется врачом общей практики ежеквартально при медленно прогрессирующем течении или ежемесячный осмотр – при быстром прогрессировании и наличии висцеритов. При

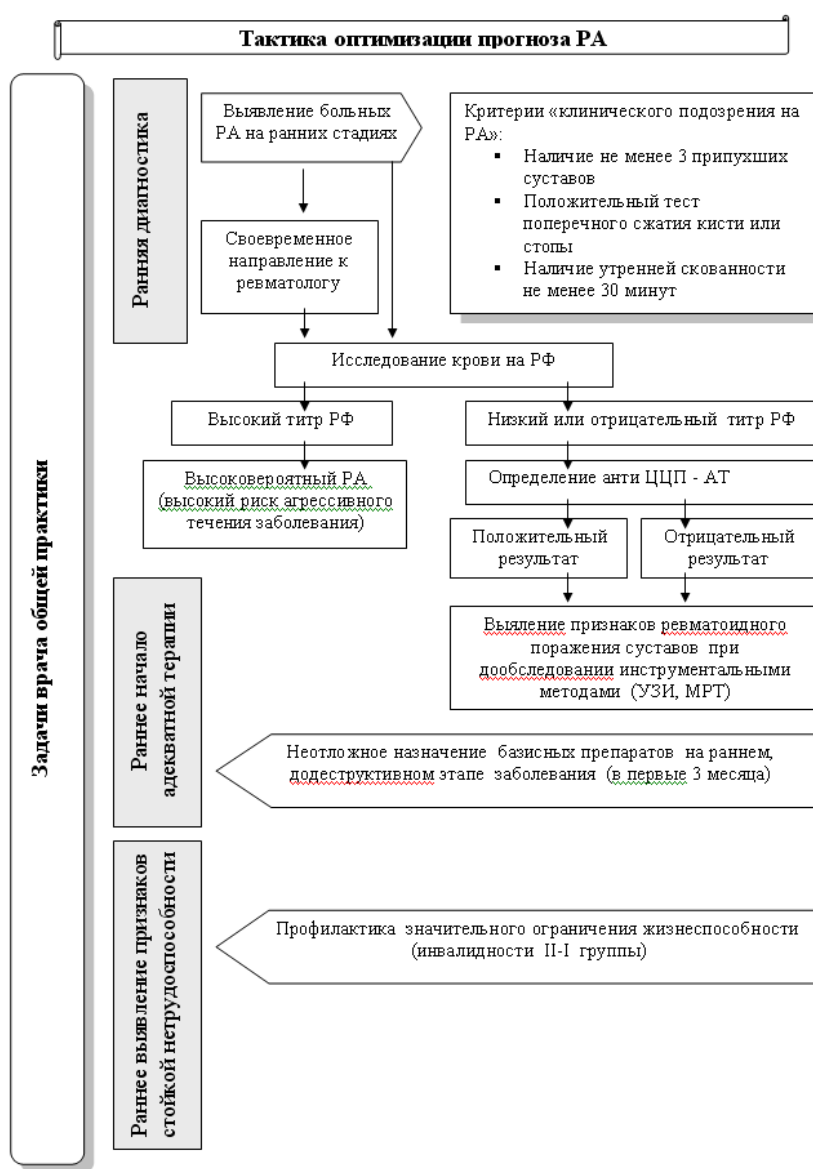


Рис. 3:

этом в первом случае осмотр ревматолога проводится 1 раз в год, во втором – 2 раза в год или ежеквартально. Такая кратность осмотра больных дает возможность проведения коррекции терапии, а при наличии висцеритов – помочь отсрочке ограничения функционального состояния внутренних органов (ЭКГ, длительную трудоспособность или дыхательные тесты, функциональные пробы почек и др.).

Врачом общей практики в большинстве случаев определяется и место проведения лечебных мероприятий. Показаниями к госпитализации больных с РА являются: впервые выявленное заболевание, выраженная активность процесса, которую не удастся контролировать на амбулаторном этапе, развитие висцеритов с функциональной недостаточностью органов.

Необходимо помнить и о других

методах терапии (ЛФК, физиотерапия, санаторно-курортное лечение), которые сами по себе не могут предотвратить развитие заболевания или его прогрессирование, но могут помочь отсрочке ограничения подвижности в суставах и обеспечить длительную трудоспособность или самостоятельный уход.

Немаловажным вопросом в работе врача общей практики является социально-трудовая экспертиза. Трудоспособность больных определяется стадией активности процесса и функциональной способности суставов. При активном процессе в суставах больничный лист выдается на весь период лечения. При нарушении функции суставов (НФС) 1 ст. необходимо трудоустройство больных. Таким лицам противопоказана работа, связанная с переохлаждением, сменой температур, контактом с хи-

мическими соединениями, вибрацией суставов, развитием висцеритов. ей, движущимися механизмами и др. При 2-й ст. НФС лица физического труда направляются на МСЭК для установления группы инвалидности; лицам умственного труда рекомендуется ограниченный рабочий режим. При 3-й ст. НФС все больные направляются на МСЭК для определения группы инвалидности.

Прогноз заболевания определяется особенностями течения патологического процесса, вовлечением суставов и поражением внутренних органов. Прогноз для жизни в большинстве случаев удовлетворительный, для выздоровления – сомнительный, для трудоспособности – определяется профессией, локализацией поражения, функциональной полноценно-

стью суставов, развитием висцеритов. Таким образом, РА – заболевание с хроническим прогрессирующим течением, характеризующееся силой поражения, и до настоящего времени является частой нозологией. Встречаемость его различна в различных регионах, однако предполагается, что от 1 до 2,5% взрослого населения во всем мире имеет данное заболевание. К сожалению, не предполагается уменьшение количества таких больных в ближайшее время, а прогнозируется его рост, как и всех заболеваний аутоиммунного генеза. Это определяет проведение дальнейшего поиска лекарственных препаратов, применение которых позволило бы решить проблемы таких больных.

Литература

1. Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Шалыхова А.Б. и др. Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение. / Под ред. В.Н.Коваленко.- К.:Морфрон,2001.
2. Насонов Е.А. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения // РМЖ.-2001.-№7-8.-С.265-270.
3. Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хамченкова Н.І. Ревматичні хвороби та синдроми / Київ, Книга плюс, 2006.- 680 с.
4. Современные подходы к лечению ревматоидного артрита. Метод. Рекомендации / Под редакцией А.П.Аюдык. Донецк,2004.-62 с.
5. Шуба Н.М. – Ранний ревматоидный артрит: клініко-патогенетичні аспекти // Мистецтво лікування.-2004.-№3 (009).- С.12-15.
6. Яременко О.Б. Базисная терапия ревматоидного артрита // Матеріали української ревматологічної школи.-К.: Четверта хвиля.-2002.-С.94-115.
7. Яременко О.Б. Ранний ревматоидный артрит: диагностика и лечение // Мистецтво лікування.-2004.-№3 (009).- с.38-45.

Сучасна тактика ведення хворих з ревматоїдним артритом. Роль лікаря загальної практики

Л.М.Пасієшвілі, Л.М.Бобро, Н.М.Железнякова

В роботі розглянуті сучасні питання щодо етіопатогенезу ревматоїдного артриту. Визначені провідні ланки його формування та прогресування. Подана тактика ведення хворих лікарем загальної практики.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, патогенез, лікування, реабілітація

A modern tactic of management of patients with rheumatoid arthritis. Role of general practitioner

Л.М.Пасієшвілі, Л.М.Бобро, Н.М.Железнякова

In work there are the considered modern questions in relation to etiological agent of rheumatoid arthritis. Certain leading factors of his forming and progress. Given tactic of management of patients by a general practitioner.

Keywords: ревматоїдний arthritis, pathogeny, treatment, rehabilitation