

DOI:10.26104/NNTIK.2022.98.74.020

Кашкаралиева Р.А., Камбаралиева Н.К., Турсуналиева Н.Т.

**РЕВМАТОИДНИК АРТРИТТИ ДАРЫЛООНУН ЗАМАНБАП
ЫКМАЛАРЫ (адабиятка сереп)**

Кашкаралиева Р.А., Камбаралиева Н.К., Турсуналиева Н.Т.

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО
АРТРИТА (обзор литературы)**

R. Kashkaralieva, N. Kambaralieva, N. Tursunaliyeva

**MODERN METHODS OF THE TREATMENT OF RHEUMATOID
ARTHRITIS (literature review)**

УДК: 616.72-002-77:616.01

Ревматоиддик артрит – бул типтүү аутоиммундук оору, анын негизги патологиялык көрүнүшү полиартрит. Ревматоиддик артриттин дүйнө жүзү боюнча таралышы 2010-жылдагы Глобалдык Оорулар Сурамжылоонун негизинде 0,24% деп бааланат. Ревматоиддик артрит эркектерге караганда аялдарда 2 эсе көп кездешет. Тиешелүү дарылоо болбосо, ревматоиддик артрит муундардын түзүлүшүнө кайтарылгыс зыян келтирет жана көп учурда көптөгөн органдардын бузулушу менен коштолот. Муундардын бузулушу оорунун башталышынан кийинки алгачкы стадияларда күчөйт, ал эми деформацияланган муундар физикалык дисфункциянын орду толгусу бузулушуна алып келет. Ревматоиддик артриттин клиникалык башкаруусу үчүн дарылоо менен бирге өз убагында жана туура диагноз коюу зарыл. Молекулалык медицинанын жетишкендиктери менен оорунун патогендик механизмдерин түшүнүү жакшырып, натыйжалуу дарылоо ыкмаларын иштеп чыгууга алып келди. Жаңы дары-дармектердин, дарылоо схемаларынын санынын өсүшүнө карабастан, кээ бир бейтаптарда оорунун толук узак мөөнөттүү ремиссиясына жетишүү мүмкүн эмес, ошондуктан жаңы терапиялык дарылоо керек.

Негизги сөздөр: ревматоиддик артрит, аутоиммундук процесс, дарылоо, дары-дармектер, сезгенүү, синовит.

Ревматоидный артрит – это типичное аутоиммунное заболевание, первичным патологическим проявлением которого является полиартрит. Распространенность ревматоидного артрита во всем мире оценивается в 0,24% на основе глобального исследования болезней в 2010 года. Ревматоидный артрит в 2 раза чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами. Без соответствующего лечения ревматоидный артрит вызывает необратимое повреждение структуры суставов и часто сопровождается полиорганным поражением. Поражение суставов прогрессирует на ранних стадиях после начала заболевания, а деформированные суставы вызывают необратимую физическую дисфункцию. Своевременная и правильная диагностика наряду с лечением необходима для клинического ведения ревматоидного артрита. Благодаря достижениям в области молекулярной медицины улучшилось понимание патогенетических механизмов заболевания, что приведет к разработке более эффективных методов лечения. Несмотря на увеличение количества новых препаратов и схем лечения, у некоторых пациентов не удается достичь полной длительной ремиссии заболевания, в связи с чем необходимы новые терапевтические виды лечения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, аутоиммунный процесс, лечение, препараты, воспаление, синовит.

Rheumatoid arthritis is a typical autoimmune disease, the primary pathological manifestation of which is polyarthritis. The

worldwide prevalence of rheumatoid arthritis is estimated at 0.24% based on the 2010 Global Disease Survey. Rheumatoid arthritis is 2 times more common in women than in men. Without appropriate treatment, rheumatoid arthritis causes irreversible damage to the structure of the joints and is often accompanied by multiple organ damage. Joint damage progresses in the early stages after the onset of the disease, and deformed joints cause irreversible physical dysfunction. Timely and correct diagnosis along with treatment is essential for the clinical management of rheumatoid arthritis. With advances in molecular medicine, understanding of the pathogenic mechanisms of the disease has improved, leading to the development of more effective treatments. Despite an increase in the number of new drugs and treatment regimens, in some patients it is not possible to achieve a complete long-term remission of the disease, and therefore new therapeutic treatments are needed.

Key words: rheumatoid arthritis, autoimmune process, treatment, drugs, inflammation, synovitis.

Ревматические заболевания являются древнейшей патологией человека, и являются одними из самых распространенных заболеваний XXI века. Ревматоидный артрит представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительным полиартритом, преимущественно поражающим мелкие суставы. Ревматоидный артрит является «многопричинным» заболеванием, которое является результатом сочетания генетической предрасположенности и различных факторов окружающей среды и образа жизни.

Распространенность ревматоидного артрита во всем мире оценивается в 0,24% на основе глобального исследования болезней в 2010 года. Оценки распространенности ревматоидного артрита в США и странах Северной Европы обычно выше, что составляет от 0,5 до 1%. Ежегодная заболеваемость ревматоидным артритом в США и странах Северной Европы оценивается примерно в 40 на 100 000 человек. [1] Ревматоидный артрит в 2 раза чаще встречается у женщин по сравнению с мужчинами. Пожизненный риск развития ревматоидного артрита составляет 3,6% у женского пола и 1,7% у мужского пола. Наиболее высокая распространенность ревматоидного артрита в промышленно развитых странах, что может быть объяснено воздействием факторов риска окружающей среды, различиями в демографии и занижением данных

в других частях мира.

В последние годы в Кыргызской Республике, как и в других странах СНГ увеличивается число пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы. Согласно отчетам Республиканского медико-информационного центра в Кыргызстане в 2018 году зарегистрировано всего 17 722 больных с ревматоидным артритом, а распространенность составила 415 на 100 тыс. населения [2]. Если в 2014 году численность больных с заболеваниями костно-мышечной системы составляло 859,5 на 100 тыс. населения, то в 2018 году этот показатель вырос до 1155,7 на 100 тыс. населения. [3] Известно, что в структуре заболеваний костно-мышечной системы преобладают больные с ревматоидным артритом.

Этиология и патогенез ревматоидного артрита сложны и включают многие типы клеток, в том числе макрофаги, Т- и В-клетки, фибробласты, хондроциты и дендритные клетки. Факторами окружающей среды, участвующими в патогенезе ревматоидного артрита, являются сигаретный дым, промышленные загрязнители, а также некоторые специфические бактериальные и вирусные инфекционные агенты, и их компоненты. [4] Развитие ревматоидного артрита заключается в возникновении синовита, отека и повреждения суставов, которые являются конечными результатами сложных аутоиммунных и воспалительных процессов, в которых участвуют компоненты как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. У восприимчивого человека взаимодействие окружающей среды и генов приводит к потере толерантности к собственным белкам, содержащим остаток цитруллина. Эти белки генерируются посредством посттрансляционной модификации остатков аргинина в остатки цитруллина с помощью фермента пептидиларгининдезимины. Пациенты с общими эпитопами генерируют цитруллинированные пептиды, которые больше не распознаются иммунной системой как «свои», что, следовательно, приводит к выработке антител к циклическому цитруллинированному пептиду против них. Накопление лейкоцитов в синовиальной оболочке является результатом не локальной клеточной пролиферации, а миграции лейкоцитов из отдаленных мест образования в ответ на экспрессию молекул адгезии и хемокинов активированными эндотелиальными клетками синовиальных микрососудов. Внутри воспаленной синовиальной оболочки наблюдается гипоксия, предположительно в результате пролиферации синовиальных клеток и снижения кровотока в синовиальных капиллярах вследствие увеличения объема жидкости в синовиальной оболочке. Гипоксия, в свою очередь, стимулирует ангиогенез в синовиальной оболочке, возможно, путем индукции образования факторов, которые стимулируют образование сосудов, таких как фактор роста эндотелия сосудов [5]

Иммунная активация и прогрессирование ревма-

тоидного артрита является сложным процессом, который включает взаимодействие между компонентами как адаптивного, так и врожденного иммунного пути. Важность адаптивного иммунного пути при ревматоидном артрите подтверждается присутствием дендритных клеток, основного класса антигенпрезентирующих клеток, которые экспрессируют различные цитокины, молекулы HLA класса II и костимулирующие молекулы в непосредственной близости от кластеров Т-клеток в синовиальной оболочке. Для активации Т-клеток требуется 2 сигнала. Первым сигналом является презентация антигена Т-клеточному рецептору. Второй сигнал, костимулирующий сигнал, требует взаимодействия белка клеточной поверхности CD80/86 на антигенпрезентирующей (дендритной) клетке с белком CD28 на Т-клетке. Блокада костимулирующего сигнала посредством конкурентного ингибирования CD80/86 препятствует активации Т-клеток и последующим событиям. Когда происходит активация Т-клеток, наивные Т-хелперы (Th) дифференцируются в 3 основные субпопуляции (Th1, Th2 и Th17) с различными профилями продукции цитокинов и функциями. Дендритные клетки и макрофаги секретируют трансформирующий фактор роста β , интерлейкин ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-21 и ИЛ-23, цитокины, которые поддерживают дифференцировку Th17 и подавляют продукцию регуляторных Т-клеток, тем самым сдвигая гомеостатический баланс в организме синовиальной оболочки в сторону воспаления. В свою очередь, клетки Th17 продуцируют ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-22, ИЛ-26, интерферон- γ , хемокин CCL20 и фактор транскрипции ROR- γ . Продукция ИЛ-17A стимулирует фибробластоподобные синовиоциты и макрофагоподобные синовиоциты к увеличению продукции ИЛ-26, который индуцирует продукцию воспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α моноцитами; эти цитокины стимулируют дальнейшую дифференцировку клеток Th17 [6].

Гуморальный адаптивный иммунитет также играет неотъемлемую роль в патофизиологии ревматоидного артрита. Вклад В-клеток в аутоиммунное заболевание может быть опосредован несколькими потенциальными механизмами. Дефекты в контрольных точках толерантности к В-клеткам могут привести к аутореактивным В-клеткам, которые действуют как антигенпрезентирующие клетки, способные активировать Т-клетки. В-клетки также могут продуцировать как про-, так и противовоспалительные цитокины. Наконец, В-клетки могут функционировать как клетки, продуцирующие антитела. По отдельности или в комбинации эти механизмы могут способствовать развитию ревматоидного артрита.

Клетки врожденной иммунной системы, включая макрофаги, тучные клетки и естественные клетки-киллеры, расположены в синовиальной оболочке, тогда как нейтрофилы обычно находятся в синовиальной жидкости. Макрофаги, в частности, являются

важными эффекторами синовита, которые действуют посредством фагоцитоза; презентация антигена; и высвобождение провоспалительных цитокинов, интермедиаторов реактивного кислорода, простаноидов и ферментов, разрушающих матрикс. Толлподобные рецепторы на моноцитах, макрофагах и дендритных клетках служат для инициации воспалительного и иммунного ответа при воздействии иммуногенного стимула, такого как микробный патоген. [7] Макрофаги и дендритные клетки накапливают процессированный антиген и мигрируют в периферическую лимфоидную ткань, где антиген презентуется клеткам адаптивной иммунной системы с активацией клеточного иммунитета и выработкой антител. Все различные цитокины, хемокины, антитела и антигены, которые способствуют воспалению, связываются с рецепторами на клеточной поверхности конкретных клеток-мишеней. Связывание с рецептором обычно приводит к каскаду внутриклеточных сигнальных событий, которые в конечном итоге сходятся в ядре клетки и изменяют экспрессию генов таким образом, что это может повлиять на функцию клетки.

В настоящее время нет препаратов от ревматоидного артрита, стратегия лечения направлена на ускорение диагностики и быстрое достижение состояния низкой активности заболевания. Лечение обычно подстраивается под потребности пациента и зависит от его общего состояния здоровья. Сюда входят такие факторы, как прогрессирование заболевания, пораженные суставы, возраст, общее состояние здоровья, профессия, соблюдение режима лечения и информированность о заболевании.

Универсально применяемая фармакологическая терапия нестероидными противовоспалительными препаратами и кортикостероидами доказала свою эффективность в уменьшении скованности и боли, но не замедляет прогрессирование заболевания. За последние 20 лет большое внимание привлекла эффективность болезни модифицирующих антиревматических препаратов, поскольку они могут эффективно ослаблять активность заболевания и существенно уменьшать и/или отсрочивать деформацию суставов. Классификация терапии включает традиционные синтетические препараты, биологические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и новые потенциальные малые молекулы. Недавно появилось несколько биологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов, включая ингибитор ФНО, антител к CD20, антител к рецептору ИЛ-6 и ингибитор JAK [8]. Схемы лечения состоят из комбинаций фармацевтических препаратов, упражнений с отягощениями, информирования пациентов о болезни и отдыха.

Целью лечения препаратами первой линии является уменьшение воспалительного процесса и болевого синдрома. Лекарства, считающиеся быстроедей-

ствующими, представляют собой нестероидные противовоспалительные препараты, включая ацетилсалицилат, напроксен, ибупрофен и этодлак. Нестероидные противовоспалительные препараты, ингибируют циклооксигеназу, предотвращая синтез простагландинов, простациклина и тромбоксанов. Более новый нестероидный противовоспалительный препарат целекоксиб является селективным ингибитором ЦОГ-2, который имеет меньший риск побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Следующей группой препаратов являются кортикостероиды обладающие сильным противовоспалительным, чем нестероидные противовоспалительные препараты, но с более выраженные побочные эффекты. По этой причине они показаны только в течение короткого периода времени в низких дозах, во время обострений ревматоидного артрита. Они работают, предотвращая высвобождение фосфолипидов и уменьшая действие эозинофилов, тем самым уменьшая воспаление.

Терапия второй линии включает противоревматические препараты болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, функция которых способствовать ремиссии путем замедления или остановки прогрессирования разрушения и деформации суставов.

Метотрексат является иммуносупрессивным препаратом. Это аналог фолиевой кислоты, который конкурентно ингибирует связывание дигидрофолиевой кислоты с ферментом, отвечающим за превращение дигидрофолиевой кислоты в фолиновую кислоту. Без фолиновой кислоты нарушается метаболизм пуринов и пиримидинов, угнетается синтез аминокислот и полиаминов.

Гидроксихлороцин является противомаларийным препаратом и может использоваться для длительного лечения ревматоидного артрита. Этот препарат снижает секрецию моноцитарных провоспалительных цитокинов. Общие побочные эффекты включают проблемы с желудочно-кишечным трактом, кожей и центральной нервной системой.

Биопрепараты, также известные как биологические базисные противовоспалительные препараты, эффективны в замедлении прогрессирования повреждения суставов, вызванного ревматоидным артритом. Биологические препараты, такие как этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб пегол, являются ингибиторами ФНО, которые предотвращают рекрутирование клеток, вызывающих воспаление. [9] Они рекомендуются, если другие препараты второй линии не эффективны. К сожалению, эти препараты являются очень дорогими, и их роль в лечении пациентов с ревматоидным артритом является предметом дальнейшего изучения.

Ритуксимаб при ревматоидном артрите истощает В-клетки, ответственные за воспаление и выработку анормальных антител. Кроме того, ритуксимаб

имеет преимущества при лечении осложнений ревматоидного артрита, таких как васкулит и криоглобулинемия. Его вводят в виде внутривенной инфузии в 2 дозы с интервалом 2 недели каждые 6 месяцев.

Абатацепт биологический препарат, блокирующий активацию Т-клеток. Это дается в виде внутривенной инфузии один раз в месяц или подкожно один раз в неделю. Тоцилизумаб – это биопрепарат, блокирующий ИЛ-6, химический посредник воспаления. Его вводят путем внутривенной инфузии ежемесячно или путем еженедельных подкожных инъекций. Абатацепт и тоцилизумаб используется для пациентов, которые не получали эффективного лечения традиционными базисными противовоспалительными препаратами. [10] Наконец, тофацитиниб имеет другой механизм действия и работает, блокируя янус-киназы внутри клеток, которые являются ферментами воспаления. Тофацитиниб принимают перорально два раза в день отдельно или в комбинации с метотрексатом.

Вывод. Ревматоидный артрит является изнурительным, хроническим, воспалительным заболеванием, способным вызывать поражение суставов, а также длительную нетрудоспособность. Ранняя диагностика и лечение необходимы для предотвращения серьезных повреждений и потери основных функций организма. Вместо добавления новых препаратов главным приоритетом может быть усовершенствования терапевтических стратегий, включая стратегии поддержания баланса между безопасностью и эффективностью. Таким образом, выяснение таких факторов и подходов к их регулированию может служить важной стратегией в решении проблем и неусовершенствованных потребностей в лечении ревматоидного артрита.

Литература:

1. World Health Organization. The Global Burden of Disease, 2004 Update. Accessed 13 March 2012. Available from: <http://www.who.int/health>, date of the application 06.09.2018
2. Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения КР за 2018 год. Республиканский медико-информационный центр МЗ КР. - Бишкек, 2018.
3. Кулчинова Г. А, Мамасаидов А.Т., Мамасаидов Ф.А. Сравнительная эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли α и различных базисных противовоспалительных препаратов при анкилозирующем спондилите // В книге: Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2018. / Сборник тезисов всероссийского конгресса с международным участием. Под редакцией Мазурова В.И., Трофимовой Е.А., 2018. - С.112-113.
4. Мамасаидов А.Т., Юсупов Ф.А. Взаимосвязь показателей В-клеточной активации и клинических проявлений неврологических осложнений при ревматоидном артрите // Наука и новые технологии. 2001. - № 3. - С.21.
5. Birnbaum, H. et al. Societal cost of rheumatoid arthritis patients in the US. Curr. Med. Res. Opin. 2010.C. 77-90
6. Joensuu, J. T. et al. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. PLoS ONE. 2015. №10.
7. Almutairi, K., Nossent, J., Preen, D., Keen, H. & Inderjeeth, C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. Rheumatol. Int. 2021. № 41.C. 863-877.
8. Helin H.J., Korpela M.M., Mustonen J.T, et al. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. - 1995. - № 38. - С. 242-247.
9. Kapoor T., Bathon J. Renal manifestations of rheumatoid arthritis // Rheumatic Disease Clinics. - 2018. - № 44. - С. 571-584.
10. Tokoroyama T., Ando M., Setoguchi K., et al. Prevalence, incidence and prognosis of chronic kidney disease classified according to current guidelines: a large retrospective cohort study of rheumatoid arthritis patients // Nephrol Dial Transplant. 2016. - С.1-8.
11. Ганиева А., Саатова Г.М., Кудаяров Д.К. Особенности клинико-иммунологического статуса при различных формах ревматоидного артрита у детей и принципы комплексной терапии. / Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2018. №. 2. С. 99-101.