

Ранняя диагностика ревматоидного артрита: способы достижения ремиссии

Ранняя стадия



Поздняя стадия



Критерии диагноза РА (EULAR/ACR 2010)

Aletaha D et al, ARD 2010

ПОРАЖЕННЫЕ СУСТАВЫ (0-5)	
1 крупный сустав	0
2-10 крупных суставов	1
1-3 малых суставов (без учета крупных суставов)	2
4-10 малых суставов (без учета крупных суставов)	3
>10 суставов (в том числе, хотя бы один малый сустав)	5
СЕРОЛОГИЯ (0-3)	
Отрицательный ревматоидный фактор (РФ) <u>И</u> отрицательный тест на анти-ЦЦП (АСРА)	0
Слабоположительный РФ <u>ИЛИ</u> слабоположительный АСРА	2
Резкоположительный РФ <u>ИЛИ</u> резкоположительный АСРА	3
ДЛИТЕЛЬНОСТЬ СИМПТОМОВ (0-1)	
<6 недель	0
>=6 недель	1
РЕАКТАНТЫ ОСТРОЙ ФАЗЫ (0-1)	
Нормальные С-РБ <u>И</u> СОЭ	0
Превышение нормы С-РБ <u>ИЛИ</u> СОЭ	1

Ранний РА – РА, длительностью до 1 года

Очень ранний РА – РА, длительностью до 3 месяцев

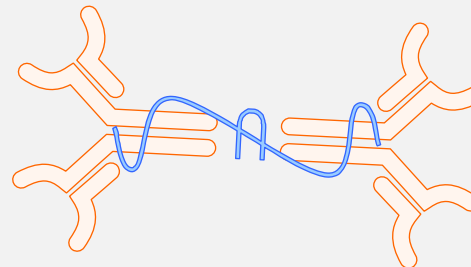
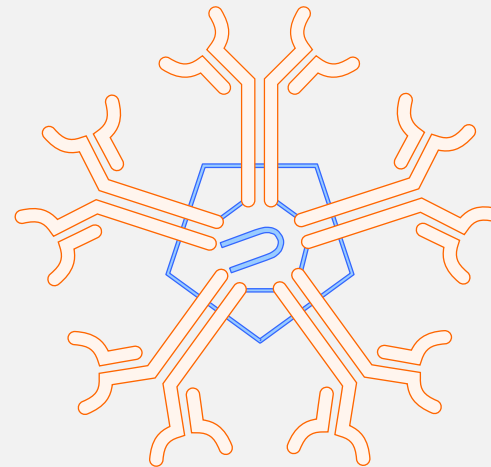
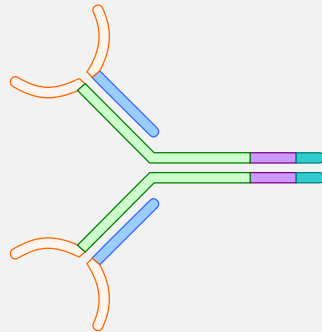
Серологические маркеры РА

	Rf IgM	Rf IgA	Anti-CCP2	Anti-MCV	RA33
Чувствительность	60-80%	44%	39-94%	69,5-82%	26-35%
Специфичность	80-95%	84%	81-100%	90,3-98%	69-96%
Чувствительность на ранней стадии РА	15-30%	29-39%	25-67%	58-71%	29%
Корреляция с характером течения заболевания	?	да	нет	да	нет
Корреляция с исходом заболевания	да	да	да	да	нет
Связь с экстраартикулярным и проявлениями	да	да	да	?	нет

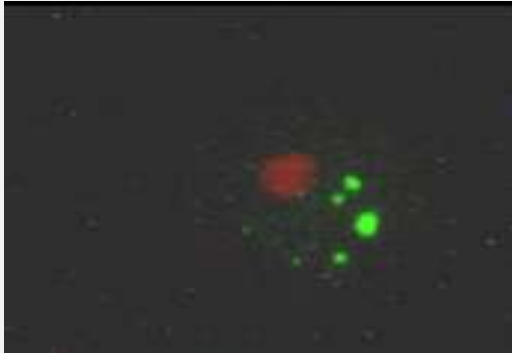
Ревматоидный фактор

▶ Аутоантигенный эпитоп: Fc-фрагмент IgG

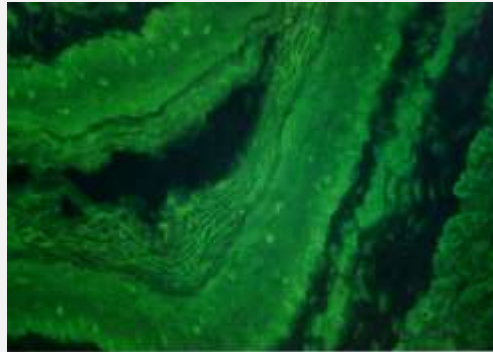
- IgM
- IgA
- IgG



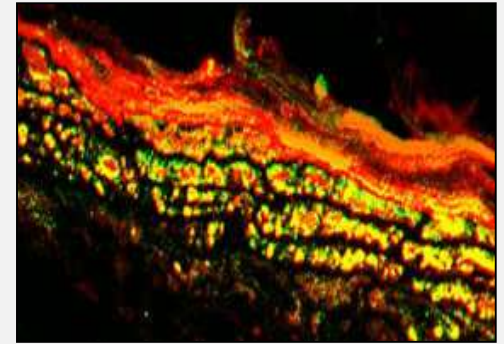
Происхождение анти-ЦЦП-антител



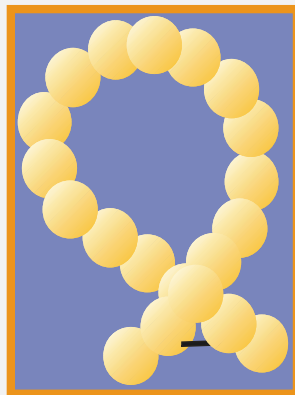
Антиперинуклеарный фактор



Антикератиновые антитела



Антифиллагриновые антитела

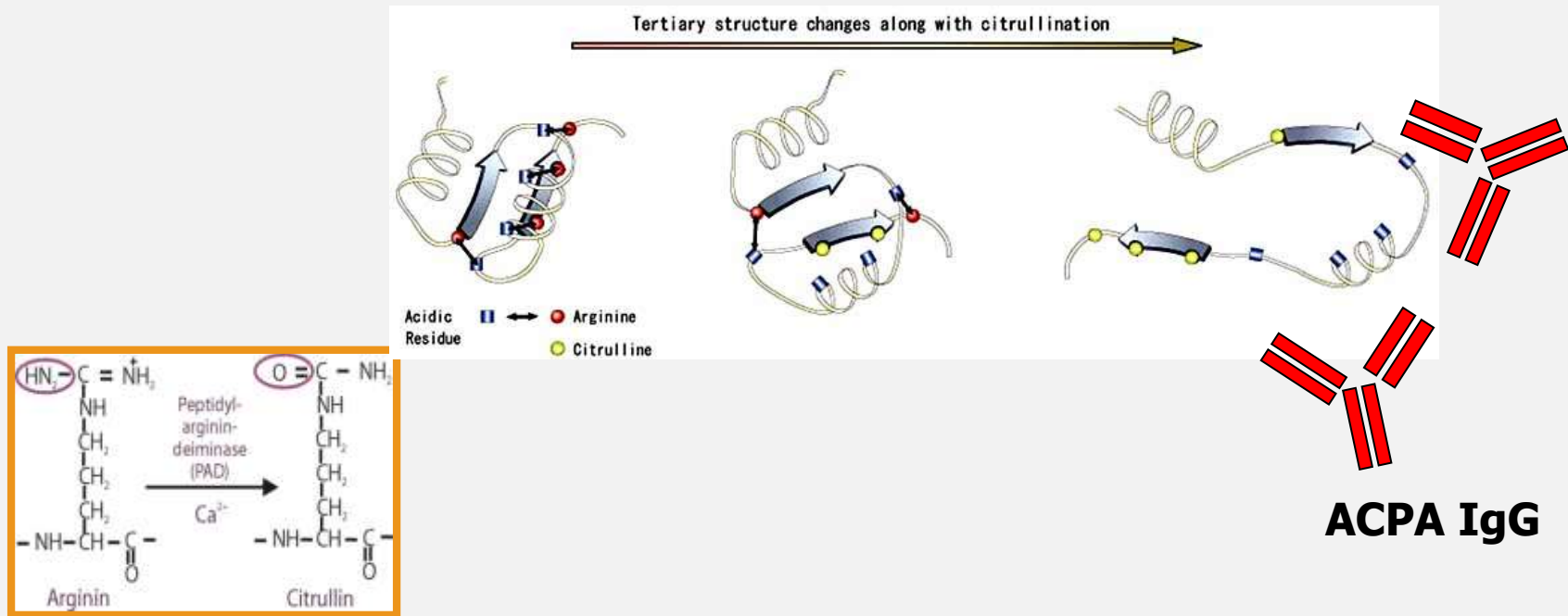


- Синтетические пептиды (~20 AS)
- Внутримолекулярные дисульфидные связи

Nienhuis et al., ARD 1964; Young et al., Br Med. J 1979;
Schellekens et al., JCI 1998 & Arthritis Rheum 2000

Преобразования аутоантигенов при РА

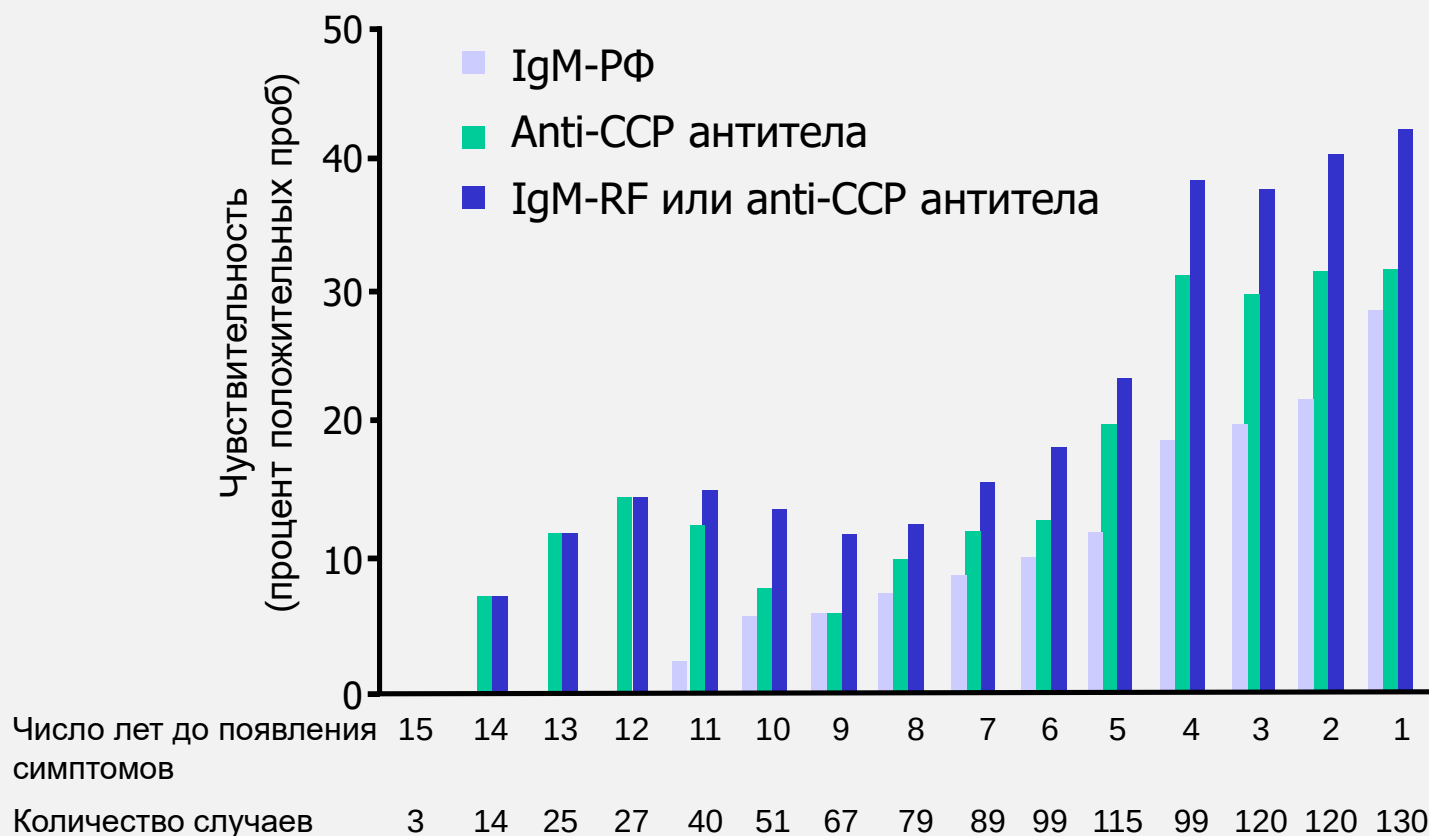
- Превращение аргинина в цитруллин: не только физиологический процесс (в рамках воспаления, апоптоза, повреждения и старения)



Анти-ЦЦП

- прогностическая значимость

Половина пациентов имели положительные результаты анализов на IgM-РФ и/или anti-CCP антитела (в среднем) на протяжении 4,5 лет до начала заболевания (0,1–13,8 лет)



Anti-MCV / Антитела к модифицированному цитруллинированному виментину

Человеческий виментин

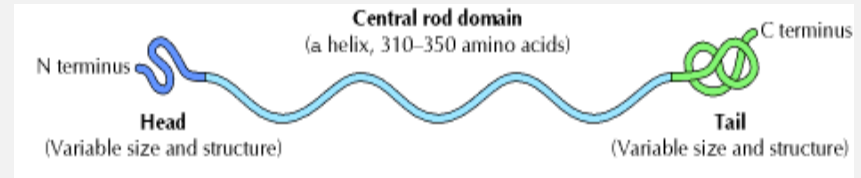
= рекомбинантный протеин
массой 54 кД, включающий 45
молекул аргинина

= измененный путем
ферментного превращения в
цитруллин и мутацией, например:

STRSVSSSSYXXMFR

TYSLGSALRPSTSXS~~LY~~ASSPXR

GPGTASRPSSSR



X: превращение в цитруллин (Arg-->Citr)

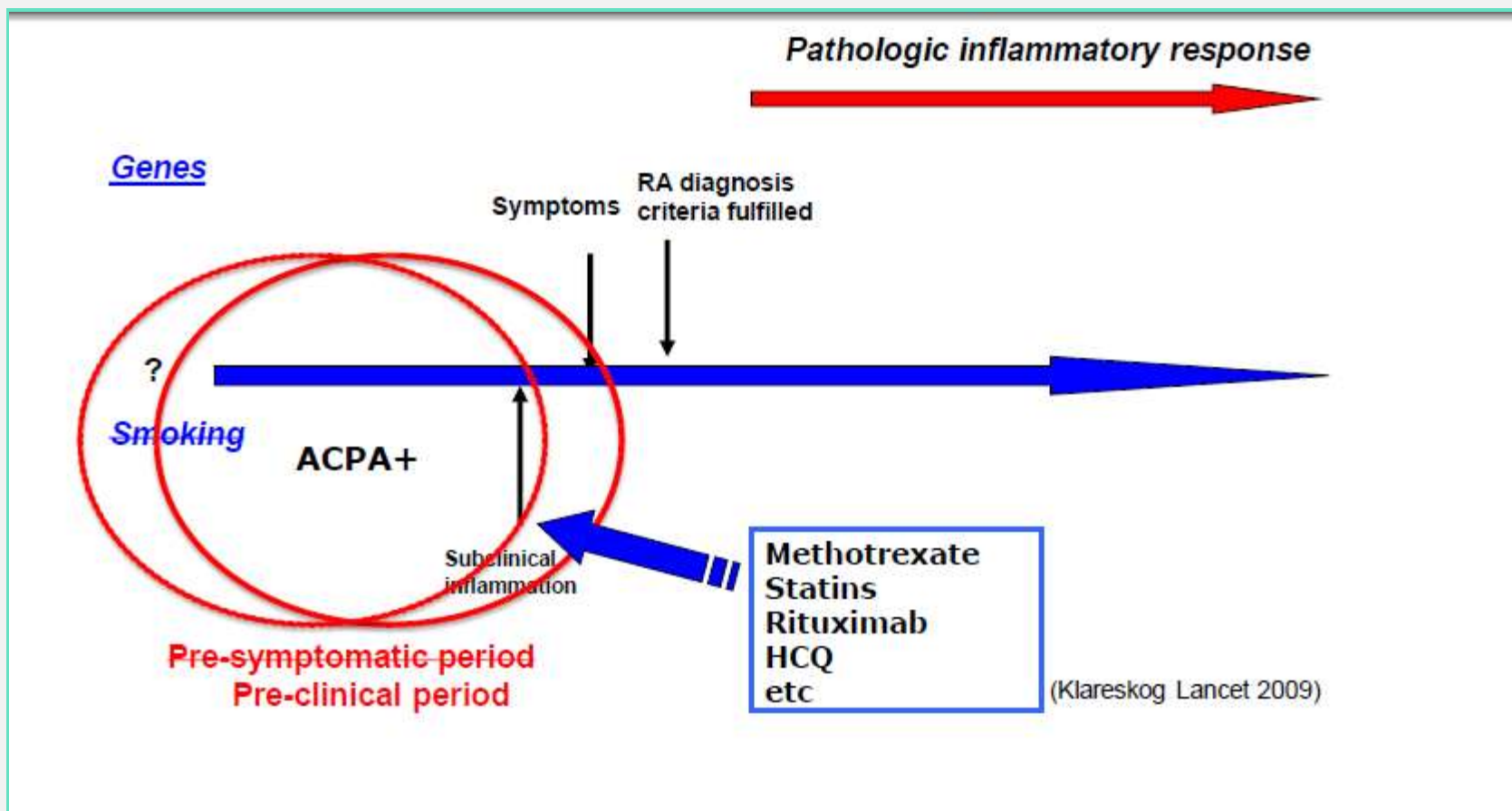
R: g/c-Трансверсия (Gly-->Arg)

~~X~~: g/c-Трансверсия (Gly-->Arg) и превращение
в цитруллин (Arg-->Citr)

G, T: Новый участок трипсинолиза, образованный
g/c-Трансверсией

Bang et al., Arthritis Rheum 2007

Доклиническая стадия РА



Доклиническая стадия РА

- 1. РФ – положительный
- 2. АЦЦП – отрицательный
- 3. СОЭ/СРБ повышены или не повышены
- 3. Синовита/артрита нет
- =3-4 балла
- Тактика: дифференциальная диагностика+динамическое наблюдение

Доклиническая стадия РА

- 1. РФ – положительный
- 2. АЦЦП –положительный
- 3. СОЭ/СРБ повышены или не повышены
- 3. Синовита/артрита нет
- =3-4 балла
- Тактика: дифференциальная диагностика+динамическое наблюдение+коррекция образа жизни+лечение?

Цель терапии в ревматологии

Treat to target – лечение до достижения ремиссии или низкой активности заболевания

- ✓ **Клинические результаты**
- ✓ **Улучшение трудоспособности**
- ✓ **Улучшение качества жизни**
- ✓ **Контроль коморбидных состояний**

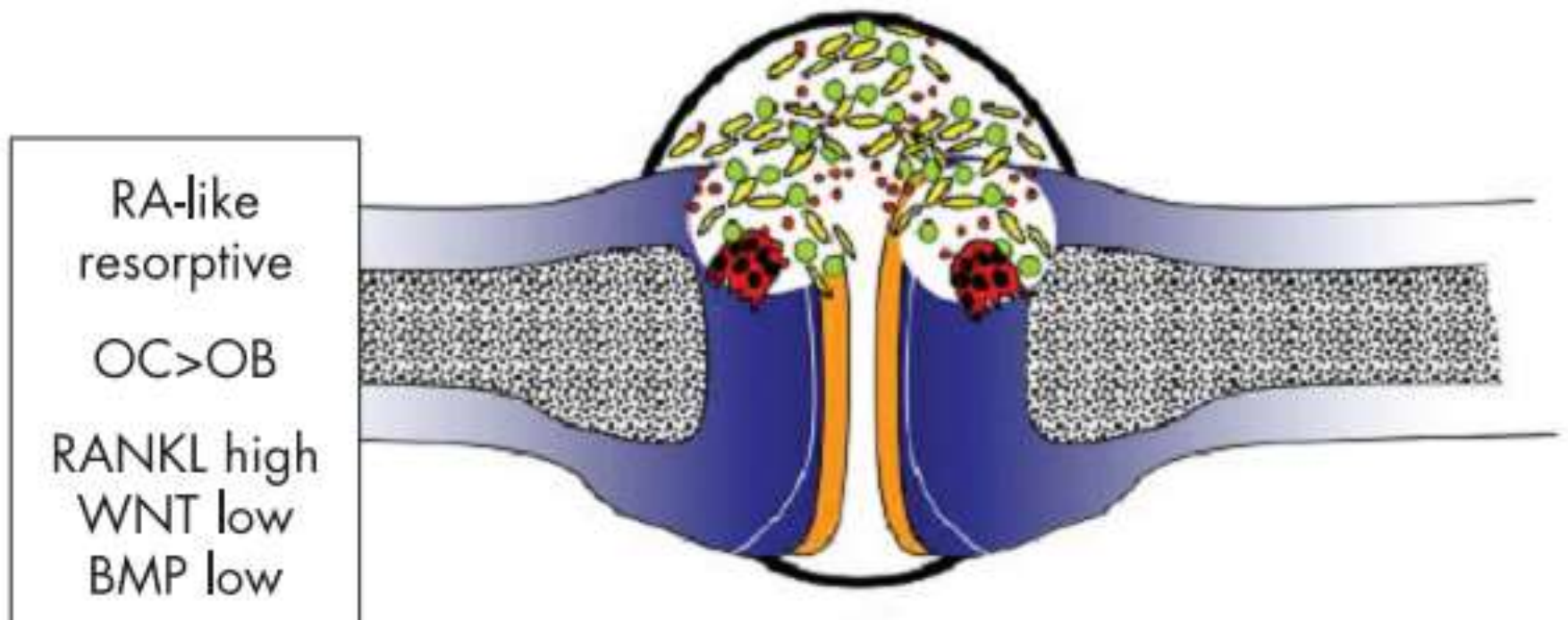
Критерии ремиссии РА EULAR/ACR

- Число болезненных суставов ≤ 1
- Число припухших суставов ≤ 1
- СРБ (мг/дл) ≤ 1
- Общая оценка активности пациентом_(см) ≤ 1
- или индекс SDAI $\leq 3,3$.

Если ремиссия не достижима?

- Цель лечения - низкая активность заболевания
- **DAS 28 – низкая активность - 2,6-3,2**
- умеренная активность - 3,2 – 5,1
- высокая активность - $>5,1$

Субстрат болезни при ревматоидном артрите



Фаза 1



EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update
Jesiel S Smolen, Robert Landewe, Ferdinand C Breedveld, et al
Ann Rheum Dis published online October 25, 2013
doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573

Клинический диагноз РА

нет противопоказаний
для метотрексата

метотрексат
противопоказан

±

±

Старт
метотрексатом
или
комбинацией
csDMARDs

Комбинация с
низкими
дозами ГКС

Старт
сульфасалазином/
лефлуномидом
или комбинацией
csDMARDs

Достижение
цели
лечения за 6
месяцев

нет

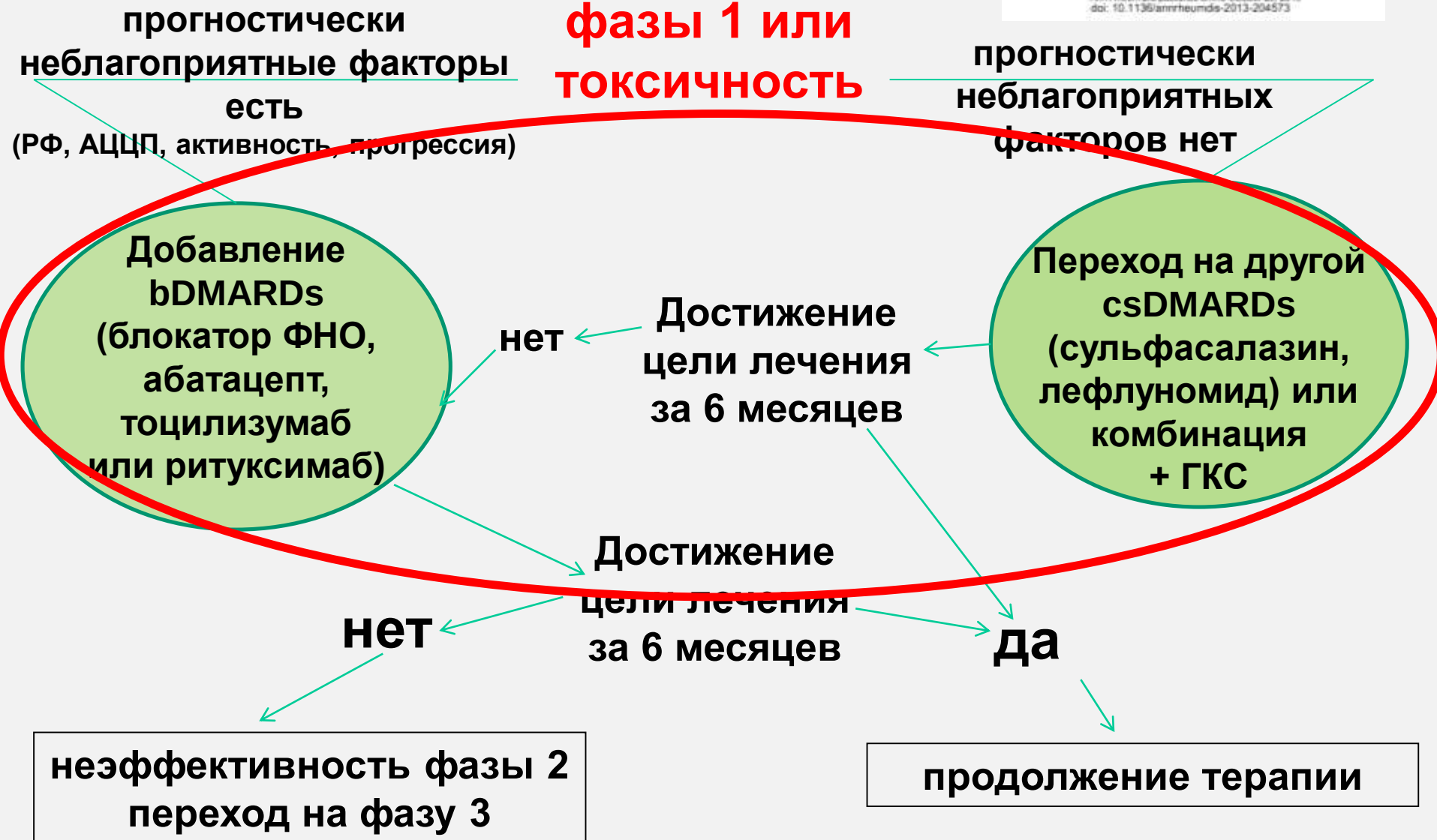
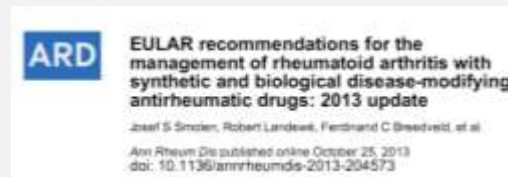
да

неэффективность фазы 1
переход на фазу 2

продолжение терапии

Фаза 2

Неэффективность фазы 1 или токсичность



Неэффективность фазы 2 или ТОКСИЧНОСТЬ

другой bDMARDs+csDMARD

Замена любого
bDMARD на
абатацепт,
ритуксимаб или
второй блокатор
ФНО или
тоцилизумаб

другой bDMARD+csDMARD

Достижение
цели лечения
за 6 месяцев

НЕТ

Переход на
тофацитиниб ± DMARD

Достижение
цели лечения
за 6 месяцев

да

продолжение терапии

Номенклатура базисных препаратов при РА

Болезнь-модифицирующие (базисные) лекарственные средства

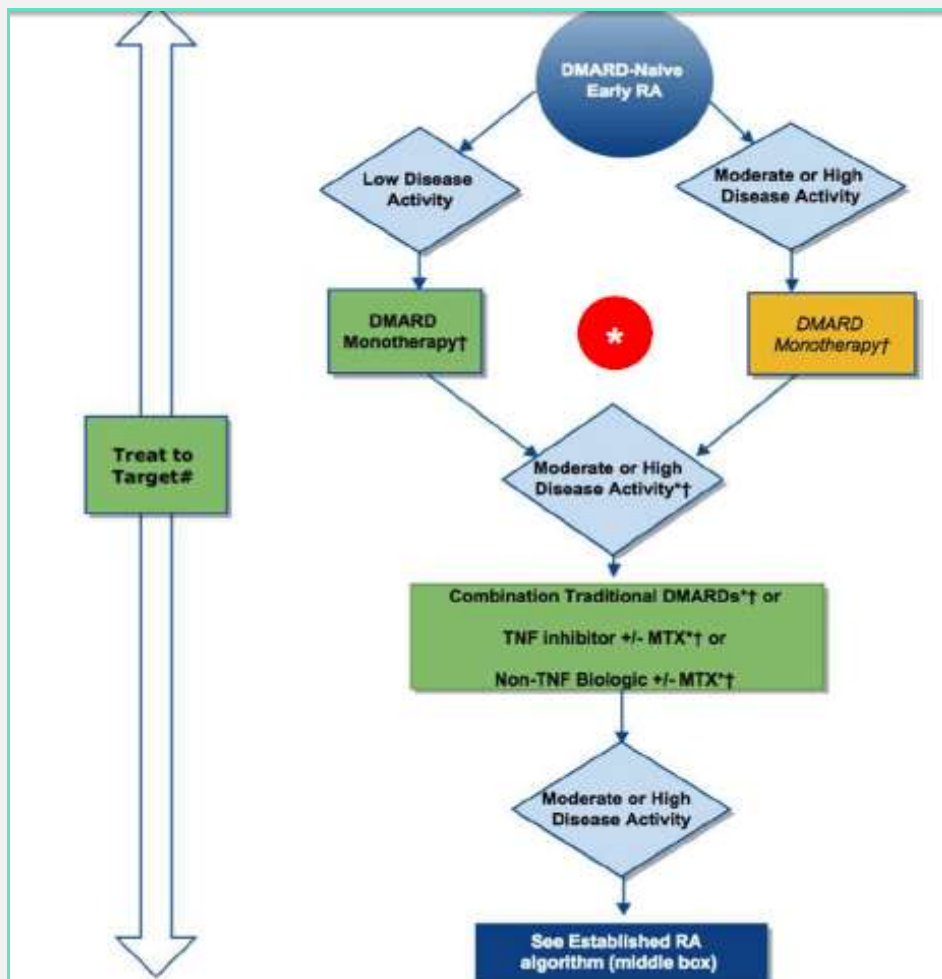
Синтетические:

- традиционные
(метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин)
- таргетные
(тофацитиниб)

Биологические:

- оригинальные
- биосимиляры

Рекомендации ACR по лечению раннего РА



Монотерапия сБМП строго рекомендована до начала комбинированной терапии

Препарат первого выбора - **метотрексат**

Singh *et al.* Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Jan;68(1):1-25

Метотрексат – «золотой стандарт» терапии РА

- Один из самых эффективных стандартных БПВП
- Может применяться в любой стадии РА
- Самая высокая длительная переносимость
- Простое дозирование
- Хорошо известные и контролируемые токсические реакции
- Простой мониторинг
- Низкая стоимость

Новая парадигма лечения РА метотрексатом

- Высокие стартовые дозы (15 мг /неделю)
 - Повышение дозы МТХ по 5 мг в месяц до 25-30 мг или до максимально переносимой
 - При неэффективности - перевод на парентеральное введение
-
- *Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. 2014 Mar 1;36(3):427-35.*

Подкожный vs пероральный

- Исходя из фармакокинетических показателей в одинаковой дозе МТХ ПК имеет **более высокую биодоступность** по сравнению с пероральным приемом. Эти различия более выражены для средних и высоких доз МТХ (15 и больше мг/нед).
- МТХ ПК имеет **более гибкие терапевтические опции** по сравнению с МТХ ПО и больший потенциал по диапазону дозирования. МТХ ПО демонстрирует плато эффекта при дозе выше чем 15 мг/нед, тогда как МТХ ПК показывает **линейное доза-зависимое повышение биодоступности** вплоть до высоких доз (25 мг/нед).

Подкожный vs пероральный

- МТХ ПК демонстрирует **более высокую клиническую** эффективность (DAS28 и ACR ответ) как при терапии первой линии у МТХ-наивных пациентов, так и у пациентов, прежде получавших МТХ ПО. Клинические преимущества подкожного введения установлены как для **ранней**, так и развернутой **стадии РА**.
- МТХ ПК имеет **лучший профиль переносимости** со стороны желудочно-кишечного тракта. Другие побочные эффекты аналогичны при парентеральном и пероральном приеме

Рекомендации Ассоциации ревматологов России по применению подкожной формы метотрексата

- При недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ, до смены терапии БПВП и назначения ГИБП, перевести пациентов на парентеральную (подкожную) форму препарата (*уровень доказательности В*);
- У пациентов с РА с высокой активностью, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата (*уровень доказательности С*)
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»– 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–94

Факторы неблагоприятного прогноза РА

- наличие и титр РФ
- наличие и уровень АЦЦП и/или других антител к цитруллинированным пептидам,
- выраженные функциональные нарушения,
- большое количество припухших и болезненных суставов,
- ранние рентгенологические эрозии в кистях и стопах, а также эрозии суставных поверхностей, выраженный отек костного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) кистей, эрозии и выраженный энергетический доплеровский сигнал по данным УЗИ кистей
- признаки внесуставных поражений
- высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ).

APCA – корреляция с исходом заболевания

	Все пациенты (n=21)	Исход средней степени тяжести (n=10)	Исход тяжелой степени (n=11)	Тяжелый vs. Средний исход
DAS	4.03 $\pm$ 1.49	2.98 $\pm$ 1.23	5.04 $\pm$ 0.89	P < 0.0001
Anti-MCV	767.3 $\pm$ 1025	327.7 $\pm$ 572.9	1184 $\pm$ 1177	P < 0.0001
Anti-CCP	421.2 $\pm$ 617.8	330.7 $\pm$ 571.0	507.2 $\pm$ 650.4	P = 0.0506

Комбинированная терапия БПВП

- Метотрексат+сульфасалазин
- Метотрексат+лефлунамид
- Метотрексат+сульфасалазин+гидроксихлорохин
- $\pm$ глюкокортикоиды

Возможно ли достижение ремиссии при РА без ГИБП?

Применение подкожной формы метотрексата в дозе 20-30 мг в неделю при очень раннем РА позволяет достичь целей T2T примерно у 50% пациентов даже при высокой активности болезни и наличии факторов неблагоприятного прогноза

Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. И др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 пациентов в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(6): 607-614

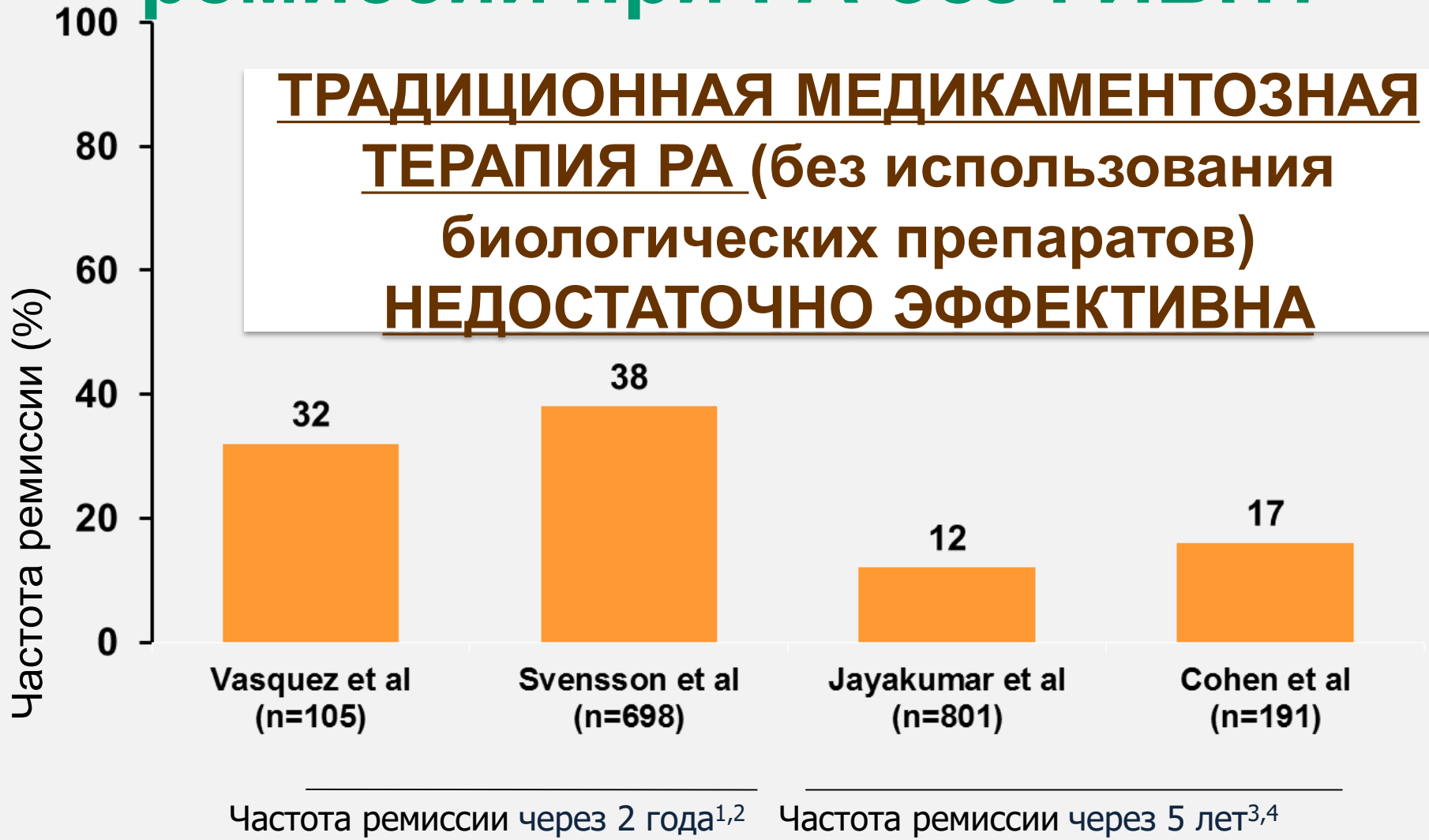
Возможно ли достижение ремиссии при РА без ГИБП?

По мере увеличения длительности болезни и нарастания опыта предшествующей терапии вероятность достижения ремиссии и низкой активности снижается, повышая потребность в ГИБП

- ✓ Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. И др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 пациентов в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(6): 607-614
- ✓ Smolen J.S., Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. Nat.Rev.Rheumatol. 2015 May;11(5):276-289

Возможно ли достижение ремиссии при РА без ГИБП?

**ТРАДИЦИОННАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ
ТЕРАПИЯ РА (без использования
биологических препаратов)
НЕДОСТАТОЧНО ЭФФЕКТИВНА**



1. Адаптировано из Vasquez et al. EULAR 2006 (Abstract No. THU0139)

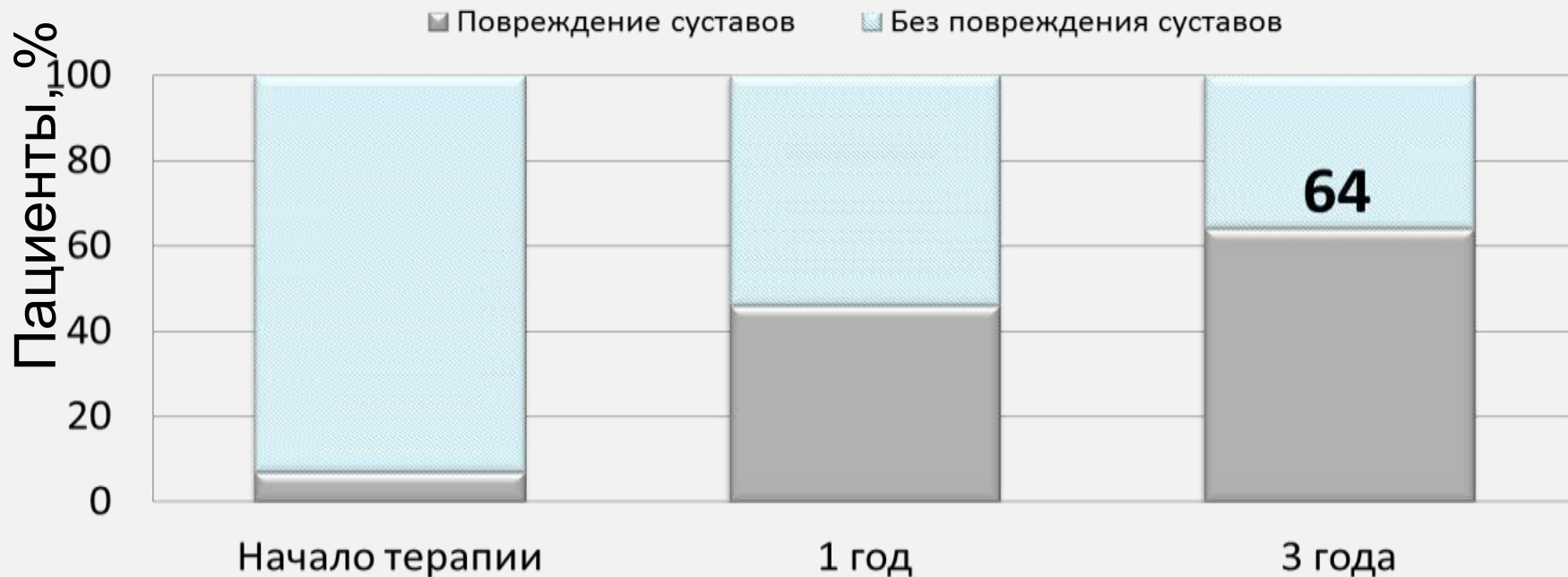
2. Адаптировано из Svensson et al. EULAR 2006 (Abstract No. OP0098)

3. Адаптировано из Jayakumar et al. EULAR 2006 (Abstract No. OP0196)

4. Адаптировано из Cohen et al. EULAR 2006 (Abstract No. THU0099)

Возможно ли достижение ремиссии при РА без ГИБП?

Динамика эрозивного поражения суставов у пациентов с ранним РА на традиционной базисной терапии (n=55)



- 64% пациентов с ранним РА имели необратимые повреждения суставов после 3-х лет базисной противоревматической терапии

В настоящее время показано, что применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при ревматических заболеваниях обладает высокой эффективностью и допустимым риском развития нежелательных эффектов.

Основным препятствием широкого применения ГИБП в клинической практике является проблема их высокой стоимости.

Е.Л. Насонов, Д.В. Горячев, 2011

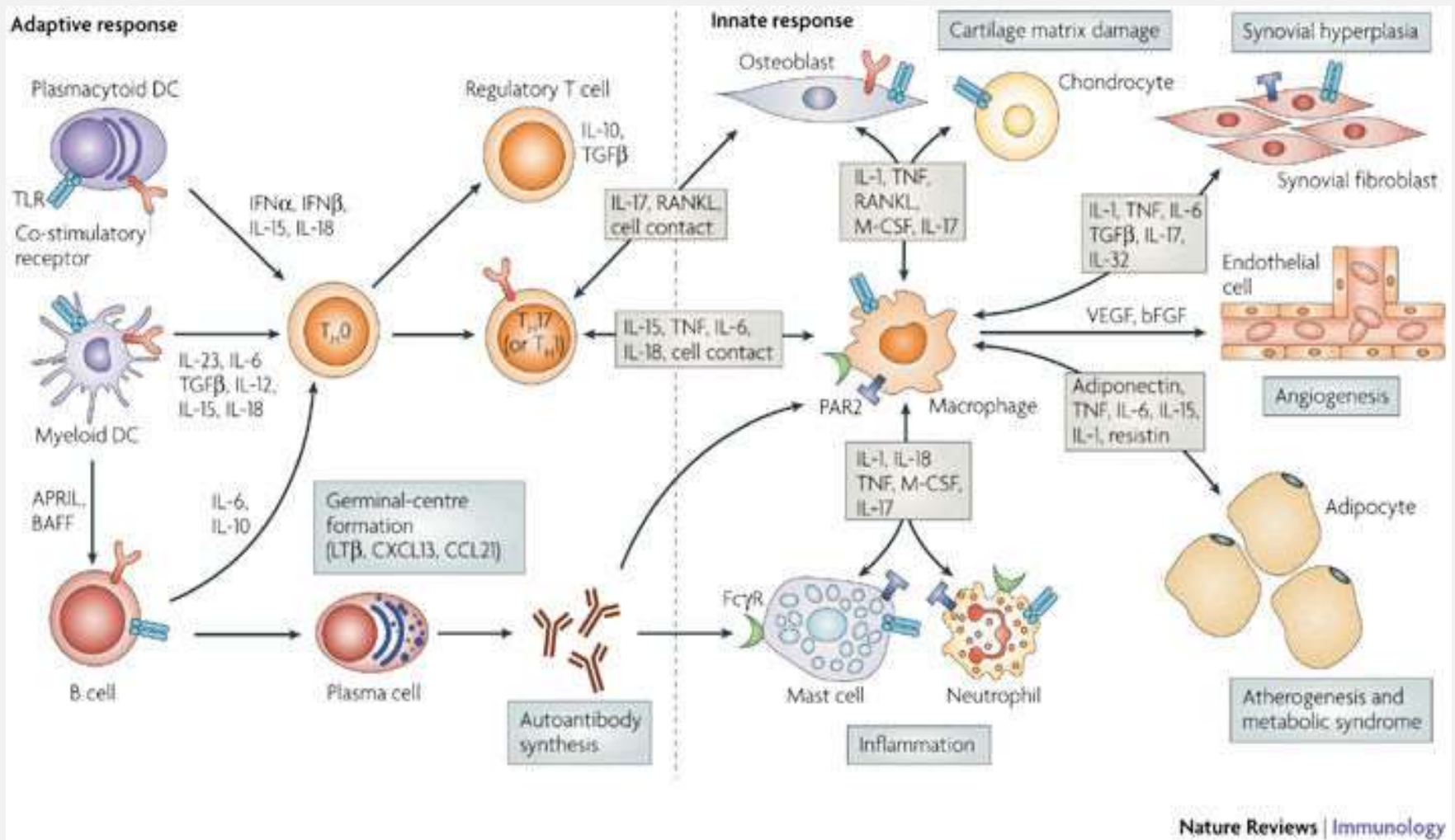
Когда принимают решение о назначении биологической терапии при РА?

- **Неэффективность базисных препаратов**
- **Непереносимость базисных препаратов**
- **Агрессивное течение РА /
Выраженные системные проявления**
- **Ранний РА с агрессивным течением с
наличием прогностически
неблагоприятных факторов**

Точки приложения таргетной терапии

- *цитокины*
- *цитокиновые сигнальные пути*
- *янус-киназы*
- *хемокины*
- *клеточная адгезия*
- *ангиогенез*
- *костный метаболизм*

Цитокиновая сеть при ревматоидном артрите



Предварительный алгоритм выбора биологической терапии

Классический
вариант РА без
системных
проявлений

АЦЦП+
РФ+



Блокаторы
рецепторов ИЛ 6

РА с
системными
проявлениями

АЦЦП+
РФ+



Блокаторы
ФНО α

РА с
признаками
СПА

АЦЦП-
РФ-



РА с системными
проявлениями,
перекрестный
вариант РА

АЦЦП+
РФ+



анти В-
клеточная
терапия



**Спасибо
за
внимание!**