
© Маєвський О.Є., Король А.П., Гриценко А.С., Щербич Ю.В.

УДК: 616.72-002.772-07-08:616-092

Маєвський О.Є., Король А.П., Гриценко А.С., Щербич Ю.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ, АКТУАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Резюме. Ревматичні хвороби на даний момент залишаються найбільш поширеною патологією в усьому світі, і в Україні зокрема. За поширеністю ревматичні захворювання займають 3-тє місце після хвороб органів кровообігу і травлення і охоплюють понад 4 млн (10%) населення Землі.

Ключові слова: Ревматоїдний артрит, ерозивно-деструктивний поліартрит, ревматоїдний фактор, синовіт, онкогенна мережа (oncogene network), "трансформовані" фібробласти, цитокіни, класифікація ACR і EULAR, базисні протизапальні препарати (БПЗП).

Ревматоїдний артрит (РА) - найбільш часте запальне захворювання суглобів, що характеризується симетричним прогресуючим ерозивно-деструктивним поліартритом, що супроводжується утворенням аутоантитіл (ревматоїдних факторів) в крові в поєднанні з системним імуннозапальним ураженням внутрішніх органів.

Ревматоїдний артрит реєструють в усіх регіонах світу без вираженого географічного або кліматичного впливу. Із віком ризик виникнення ревматоїдного артриту зростає. Щорічна захворюваність становить близько двох випадків на 10 тис. населення (0,02%), хоча в різних регіонах вона коливається від одного до 40 випадків. Віковий пік хвороби припадає для жінок - у середньому близько 41 року, для чоловіків - близько 45 років. Жінки хворіють на ревматоїдний артрит (РА) у 2-4 рази частіше, у середньому співвідношення жінок і чоловіків становить 3:1.

В Україні загальна кількість хворих на РА - близько 125 тис. За даними ВООЗ в Україні налічується біля 123 тис. хворих на ревматоїдний артрит (РА), серед яких близько 57 тисяч є особами працездатного віку і перебувають під диспансерним наглядом. Згідно даних державної статистичної звітності МОЗ за 2009 рік показник захворюваності серед працездатного населення склав 15,2 на 100 тис. населення (в абсолютних показниках 4226 випадків). За відсутності належного лікування протягом перших 5-6 років після встановлення діагнозу майже половина хворих стає інвалідами, недуга призводить до погіршення загального стану здоров'я та якості життя пацієнтів, зниження їхньої працездатності.

Мета дослідження - на основі сучасних даних вітчизняних та зарубіжних літературних джерел оцінити роль етіологічного фактору та патогенезу виникнення ревматоїдного артриту.

Останнім часом активно дискутується питання патогенезу РА, яке досі недостатньо вивчене. Власне запалення синовіальної оболонки (синовіт) і деструкція хряща - результат агресії з боку цитокінів та інших медіаторів запалення. Вважають, що у розвитку ревматоїдного синовіту беруть участь три механізми - не імунний, апоптозний та імуногенетичний.

Безпосередня причина основного прояву РА - деградація хряща й кісткової тканини - інфільтрація тканини хряща "трансформованими" пухлиноподібними синовіальними фібробластами. В останні роки інтерес дослідників був сконцентрований на з'ясуванні причин такої трансформації. Одним із можливих механізмів активації вважають головний клітинний сигнальний каскад - онкогенну мережу (oncogene network), за допомогою якої можна докладно описати вплив абераційно активованих послідовностей генів (так званих протоонкогенів - *myb*, *myc*, *sis*, *ras*), які трансформують нормальний клітинний цикл і призводять до інвазивної поведінки синовіальних фібробластів при РА. Це свідчить про можливість Т-незалежних (тобто неімунних) шляхів розвитку РА.

Прямі свідчення значення Т-клітинних механізмів ревматоїдного синовіту підтверджені в дослідженнях на мишах із синдромом комбінованого імунodefіциту (NOD-SCID миші) з пересадженою ревматоїдною синовіальною тканиною від хворих з активним перебігом хвороби людей. Показано, що лікування таких химерних організмів анти-CD20-антитілами приводить до зменшення тканинних Т-клітин на 80-90%, що супроводжується зменшенням продукції інтерлейкіну (ІЛ)-1? (70%), фактора некрозу пухлин (ФНП)-? (86%), ІЛ-15 (84%) - медіаторів, що виділяють макрофаги й синовіоцити [1].

Захворювання розвивається у генетично схильних осіб під дією різних зовнішніх чи внутрішніх впливів - вірусної чи бактерійної інфекції, травм, психо-емоційного стресу, медикаментозного втручання, вікової гормональної перебудови. Сигаретний дим, продукти життєдіяльності бактерій, вірусні компоненти та інші екологічні стимули можуть сприяти розвитку цих реакцій. Клітини вродженого імунітету в осіб генетично схильних до розвитку аутоагресії експресують Fc-рецептори, які розпізнають бактеріальні антигени та сприяють розвитку швидкої запальної відповіді.

Ранні стадії РА (3 місяці після початку проявів симптомів) характеризуються дуже низьким рівнем апоптозу лейкоцитів у синовіальній оболонці. Під час цієї фази хвороби пацієнти мали значно нижчий вміст апоптичних нейтрофілів синовіальної рідини, ніж у пацієнтів з встановленим РА. Апоптоз лімфоцитів синовіальної рідини майже не спостерігався на стадії дуже раннього РА. Виявлена тенденція до більш високого апоптозу лімфоцитів у пацієнтів з хронічним РА [15]. Результати досліджень показали присутність у периферичній крові активованих довгоживучих Т-лімфоцитів із порушенням апоптозу. Це сприяє залученню цих клітин в місце пошкодження тканин і персистенції аутоімунного запального процесу [12].

Гальмування апоптозу лейкоцитів синовіальної рідини характерно для ранніх клінічних форм РА. Високі рівні загального γ -ланцюга цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-4 і ІЛ-15), G-CSF і GM-CSF при ранньому ревматоїдному ураженні, сприяють виживанню лімфоцитів і нейтрофілів на цій фазі захворювання. Макрофагальний IFN- α є потужним фактором виживання для Т-лімфоцитів і нейтрофілів. Синовіальні макрофаги вносять свій вклад в інгібування апоптозу лейкоцитів, що спостерігається на початку розвитку РА [15].

У нейтрофілах, які мігрували в суглоби при РА, виявлені молекулярні зміни, які пов'язані із затримкою поглинання апоптотичних тілець, що сприяють пошкодженню тканини суглоба. Було встановлено [8], що синовіальна рідина при РА містить комплекс про- і анти-апоптичних факторів, які при низькому місцевому тиску кисню (що характерно в суглобі при РА) сприяють тривалому виживанню нейтрофілів. При РА такий "відтермінований" апоптоз може призвести до тканин-

ного пошкодження та прогресування запального процесу в суглобі.

РА являє собою найбільш поширене аутоімунне захворювання людини, що реєструється у всіх країнах світу і у всіх кліматогеографічних зонах, у всіх вікових, расових і етнічних групах, вражаючи 0,5-2% дорослого населення в найбільш працездатному віці - 35-55 років. РА має величезне медичне і соціальне значення, приводячи до величезних економічних втрат [4].

Тенденцією останніх років, на фоні стрімкого поширення захворювання, було переконливо показано, що єдиним реальним способом зупинити неухильне прогресування захворювання є максимально рання діагностика і ранній початок активної терапії, яка потім повинна проводитися досить тривало і безперервно але під ретельним контролем ефективності і переносимості [2]. Тому важливість ранньої діагностики РА не викликає сумнівів.

Генералізоване аутоімунне запалення, властиве РА, призводить до розвитку хронічного ерозивно-деструктивного синовіту. РА призводить до ранньої інвалідазації осіб працездатного віку і збільшенням кардіоваскулярної летальності як наслідок хронічного запалення. Тривалість життя хворих РА нижче, ніж у загальній популяції: на 3 роки - у жінок та на 7 років - у чоловіків [11]. В роботах останніх років [13] було наглядно продемонстровано, що поліпшити прогноз і наслідки хвороби можуть тільки своєчасна діагностика і раннє активне лікування хворих на РА. Ранній РА - це умовно виділена клініко-патогенетична стадія захворювання з тривалістю активного синовіту до року. В зарубіжній літературі також виділяють дуже ранній РА ("very early RA") при тривалості хвороби менше 3 місяців і пізній ранній РА ("late early RA") - від 6 до 12 місяців. На ранніх стадіях захворювання РА характеризується переважанням в уражених суглобах ексудативних змін та частим атипичним протіканням. У разі призначення активного лікування на дуже ранній стадії РА досягти ремісії через 6 місяців вдається серед 47% хворих, а через рік - серед 58,1% пацієнтів [10]. Таким чином, вчасне виявлення РА є стратегічно важливим для лікування і разом з тим найбільш складним для діагностики.

У 1987 р. були підготовлені критерії American College of Rheumatology (ACR) - тоді American Rheumatism Association (ARA), - які тривало використовувалися у всьому світі. Ці критерії розроблялися як діагностичні і створювалися шляхом експертної оцінки, аналізу популяційних досліджень і клінічних випадків. Вони передбачали 4 категорії достовірності діагнозу. Класичний (classical) РА вимагав 7 критеріїв з 11, визначений (definite) - 5 критеріїв, ймовірний (probable) - 3 критеріїв. Категорія можливого (possible) РА визначалася на підставі окремого набору з 5 критеріїв, шостим критерієм був ірит, в даний час вважається нехарактерним для РА; цікаво, що сюди були включені підвищені значення ШОЕ та С-реактивного білка, які потім були використані в

останньому варіанті критеріїв 2010 року. Для встановлення діагнозу потрібно не менше 2 критеріїв; в цілому "можливий" РА допустимо ототожнити з сучасним поняттям НДА. Крім того, перераховувалися 20 критеріїв виключення, наявність будь-якого з яких ставило під сумнів діагноз РА.

До теперішнього часу для діагностики РА активно використовувалися критерії Американської колегії ревматологів (ACR) перегляду 1987 р., які характеризувалися досить високою чутливістю (91-94%) і специфічністю (89%) на розгорнутій стадії захворювання [2]. Проте при ранньому РА вони недостатньо інформативні. Так, за результатами досліджень, чутливість критеріїв ACR при тривалості захворювання до 3 місяців становить 44,8 %, до 6 - 57,03 %, до 12 місяців - 65,1% [4].

У 2010 р. ACR спільно з експертами Європейської антиревматичної ліги (EULAR) були представлені нові класифікаційні критерії РА з більш високою чутливістю на ранній стадії захворювання, а також з урахуванням нового серологічного маркера РА - антитіл до циклічного цитрулінірованого пептиду (АЦЦП) [5]. Нові критерії [14] орієнтовані в першу чергу на ранню діагностику РА.

Сучасна класифікація РА розроблена "American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Rheumatoid arthritis", в ній знайшли відображення: основний діагноз, клінічна стадія, активність хвороби, основні прояви, рентгенологічна стадія, вираженість функціональних порушень, наявність ускладнень. Пріоритетним завданням для лікарів стало виявлення хворих, які потребують призначення БПЗП. Тому в якості ознак для обґрунтування діагнозу вибиралися, насамперед, симптоми, що дозволяють підтвердити наявність активного запалення (припухлість і болючість суглобів, підвищення ШОЕ і рівня СРБ), а також несприятливі прогностичні зміни: позитивний тест на ревматоїдний фактор у сироватці крові (методика повинна давати позитивний результат не більш ніж у 5% здорових людей), кісткові ерозії, значний навколосуглобовий остеопороз в уражених суглобах. Проте активність РА з часом змінюється, і ознаки, необхідні для підтвердження діагнозу, в ході лікування можуть зникати. Для того щоб забезпечити послідовність діагностичного процесу, автори сформулювали рекомендації, що дозволяють верифікувати діагноз і на більш пізніх стадіях хвороби. В результаті система діагностики РА, розроблена спільно експертами ACR і EULAR, включає, з одного боку, набір класифікаційних діагностичних критеріїв, а з іншого - опис трьох категорій хворих, які на момент огляду не відповідають діагностичним критеріям, але у яких, тим не менш, може бути встановлений достовірний діагноз РА. Мабуть, основною відмінною рисою нових критеріїв є відсутність обмежень по тривалості симптоматики. Теоретично, при наявності відповідних змін діагноз може бути встановлений вже в перші години від початку хвороби, що в принципі дає можливість ліку-

вати артрит як невідкладний стан.

Ранній РА може виявлятися як "недиференційований артрит" (НДА), тобто артрит, не відповідний класифікаційним критеріям РА та інших ревматичних захворювань.

Спостереження за групами пацієнтів з раннім артритом [16] показали, що для значної частини хворих з підозрою на РА діагностика являє собою процес, у якому раннє встановлення діагнозу в значній мірі збігається з визначенням прогнозу захворювання.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. У всіх пацієнтів існує на початку захворювання період (рання стадія), коли клінічна картина сформована не повністю і нозологічна приналежність сумнівна, тобто всі або переважна більшість хворих проходять стадію НДА.

2. Нозологічна приналежність і тяжкість перебігу захворювання визначаються протягом ранньої стадії хвороби під впливом генетичних, імунологічних та факторів зовнішнього середовища, тому даний період характеризується потенційною оборотністю (схильністю до спонтанної ремісії) і можливістю найбільш ефективного впливу патогенетичної терапії на віддалений результат.

3. Після закінчення ранньої стадії формується типо-

ва картина швидко або повільно прогресуючого хронічного запального захворювання (зазвичай РА), яке в подальшому розвивається за відомими закономірностями, характерними для даної патології.

4. РА - надзвичайно гетерогенне з клінічної картини і швидкості прогресування захворювання, тому доцільно виділення наступних найважливіших його ознак: - персистуючий артрит; - асоціація з РФ і АЦЦП; - тенденція до деструкції суглобів (звуження суглобової щілини, ерозії).

5. Практичний сенс ранньої діагностики РА полягає в обґрунтуванні раннього призначення базисних протизапальних препаратів (БПЗП).

6. Доведено, що адекватна "базисна" терапія на ранній стадії РА дозволяє запобігати структурним пошкодженням, що сприяє збереженню функціональної активності пацієнтів і покращує віддалений прогноз [9]. БПЗП необхідно призначати не пізніше 3 місяців від початку РА з швидкою ескалацією дози для досягнення оптимального ефекту (DAS<2,4) з подальшою заміною препаратом протягом 2-4 місяців при його неефективності [4]. Терапію БПЗП слід продовжувати навіть при зниженні активності захворювання та досягненні ремісії.

Покращення рівня патоморфологічної діагностики РА є перспективним напрямком для проведення подальших наукових досліджень.

Список літератури

- Гринь В.К. Новые методы базисной терапии ревматоидного артрита в эксперименте / В.К. Гринь, А.М. Гнилорыбов, О.В. Синяченко, Т.И. Шевченко, В.Ю. Михайличенко. - Донецк. Каштан, 2005. - 130с.
- Каратеев Д.Е. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 - шаг вперед к ранней диагностике / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Олюнин, Ю.А. Лучихина // Научно-практическая ревматология, 2011. - Т.1. - С.10-15.
- Клиническая ревматология (руководство для врачей); под ред. В.И. Мазурова. - СПб.: ООО "Издательство ФОЛИАНТ", 2005. - 520с.
- Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 288с.
- Коваленко В.М. Ревматоидный артрит. Діагностика та лікування. В.М. Коваленко. Моріон, 2001. - 272с.
- Нейко Є.М. Ревматоїдний артрит: сучасний погляд на проблему / Є.М. Нейко, Р.І. Яцишин, О.В. Штефюк // Український ревматологічний журнал. - 2009. - Т.2(36). - С.35-39.
- Шуба Н.М. Сучасний погляд на механізм дії та застосування глюкокортикостероїдів у лікуванні пацієнтів з ревматичними захворюваннями / Н.М. Шуба // Укр. ревматол. журнал. - 2004. - Т.1(15). - С.7-11.
- Cross A. Neutrophil apoptosis in rheumatoid arthritis is regulated by local oxygen tensions within joints. / A. Cross, T. Barnes, R.C. Bucknall // J. Leukoc Biol. - 2006. - Vol.80(3). - P.521-528.
- Derksen V.F. Rheumatoid arthritis phenotype at presentation differs depending on the number of autoantibodies present / V.F. Derksen, S. Ajeganova, L.A. Trouw // Ann Rheum Dis. - 2016. - Vol.76(4). - P.716-720.
- Glinatsi D. Development and Validation of the OMERACT Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Tenosynovitis Scoring System in a Multireader Exercise. / D. Glinatsi, P. Bird, F. Gandjbakhch // J. Rheumatol. 2017 May 1. pii: jrheum.161097. doi: 10.3899/jrheum.161097.
- Gwinnett J.M. Predictors of and outcomes following orthopaedic joint surgery in patients with early rheumatoid arthritis followed for 20 years. / J.M. Gwinnett, D.P.M. Symmons, Mac Gregor // A. J. Rheumatology (Oxford). 2017 May 16. doi: 10.1093/rheumatology/kex172.
- Laczik R. Impaired endothelial function in patients with undifferentiated connective tissue disease: a follow-up study. / R. Laczik, P. Soltesz, P. Szodoray, Z. Szekanecz // Rheumatology (Oxford). - 2014. - Vol.53(11). - P.2035-2043.
- Reed G.W. Treatment of rheumatoid arthritis with marine and botanical oils: an 18-month, randomized, and double-blind trial. / G.W. Reed, K. Leung, R.G. Rossetti // Evid Based Complement Alternat Med. 014;2014:857456. doi: 10.1155/2014/857456.
- Smolen J.S. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force / J.S. Smolen, F.S. Breedveld, G.R. Burmester, V. Bykerk // Ann Rheum Dis. - 2016. - Vol.75(1). - P.3-15.
- Tracy A. Pre-symptomatic autoimmunity in rheumatoid arthritis: when does the disease start? / A. Tracy, C.D. Buckley, K. Raza // Semin Immunopathol. 23. doi: 10.1007/s00281-017-0620-6.
- van Aken J. Five-year outcomes of probable rheumatoid arthritis treated with methotrexate or placebo during the first year (the PROMPT study). / J. van Aken, L. Heimans, Gillet-van Dongen. // HAnn. Rheum. Dis. - 2014. - 73(2). - P.396-400.

Маевский А.Е., Король А.П., Гриценко А.С., Щербич Ю.В.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, АКТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Резюме. Ревматические болезни на данный момент остаются наиболее распространенной патологией во всем мире и в Украине в частности. По распространенности ревматические заболевания занимают 3-е место после болезней органов кровообращения и пищеварения и охватывают более 4 млн. (10%) населения земли.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, эрозивно-деструктивный полиартрит, ревматоидный фактор, синовит, онкогенная сеть (oncogene network), "трансформированные" фибробласты, цитокины, классификация ACR и EULAR, базисные противовоспалительные препараты (БПЗП).

Maievskiy O.Ye., Korol A.P., Grytsenko A.S., Sherbich Yu.V.

MODERN VIEWS ON THE ETIOPATHOGENESIS, PATHOLOGIC FEATURES OF RHEUMATOID ARTHRITIS, CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Summary. Rheumatic diseases remain the most common pathology worldwide and in Ukraine in particular. As the prevalence of rheumatic diseases occupy the 3rd place after diseases of the circulatory system and digestive system and cover more than 4 million (10%) of the population.

Key words: Rheumatoid arthritis, erosive and destructive polyarthritis, rheumatoid factor, synovitis, oncogenic network (oncogene network), "transformed" fibroblasts, cytokines, classification of ACR and EULAR, basic anti-inflammatory drugs (BPSP).

Рецензент - д.мед.н., проф. Гунас І.В.

Стаття надійшла до редакції 18.11.2016

Маєвський Олександр Євгенійович - д.мед.н., проф., завідувач кафедри гістології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; maevskyalex8@gmail.com

Король Анатолій Петрович - к.мед.н., доцент кафедри гістології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(097)2499649

Гриценко Антоніна Сергіївна - старший викладач кафедри гістології ВНМУ ім. М.І. Пирогова; grytsenko.antonina@gmail.com

Щербич Юлія Василівна - студентка 6 курсу ВНМУ ім. М.І. Пирогова; +38(063)2441385.
