

Слайд
1

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ
(клиника, диагностика, лечение)

В.В.Бадокин

**Российская медицинская академия
последипломного образования**

Слайд
2

**Дефиниция и распространенность
псориатического артрита**

Псориатический артрит – хроническое системное прогрессирующее заболевание, ассоциированное с псориазом, которое приводит к развитию эрозивного артрита, остеолиза, множественных энтезитов и спондилита.

Распространенность псориаза в популяции составляет 2-3%, а распространенность артрита у больных псориазом, по данным разных авторов, колеблется от 13,5 до 47,0%.

Слайд
3

Различия в патогенезе ПА и РА

	РА	ПА
Патология	Синовит	Энтезит Остеит Синовит
Мишень	Синовия	Энтезы Кость Синовия
Локализация	Синовиальные суставы	Позвоночник Крупные суставы
Исходы	Деструкция хряща и кости (эрозии)	Ремодуляция кости, деструкция хряща и кости (эрозии)

Слайд
4**Основные мишени при псориатическом артрите**

- Суставы
- Крестцово-подвздошные суставы
- Позвоночник
- Энтезы
- Кожа
- Глаза
- Висцеральные органы (сердце, печень, почки)

Слайд
5**Патогенез**

- В развитии псориатического артрита принимают участие генетические, иммунологические и внешнесредовые факторы
- Патогенетической основой заболевания является активация клеточного иммунитета у лиц с врожденной предрасположенностью

Слайд
6**Доказательства генетической детерминированности псориаза и ПА**

- Семейная агрегация псориаза и ПА
- Более высокая конкордантность среди монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными
- Достоверное различие распространенности псориаза и ПА среди кровных родственников и супругов
- Ассоциация псориаза и ПА с генами HLA
- Доля генетической компоненты в развитии псориаза составляет 60% и в меньшей степени – ПА

Слайд
7**HLA и гетерогенность ПА**

B27	Сacroилиит или спондилоартрит
B38, B39, DR7	Периферический артрит
DR4, DR3	Эрозивный артрит
B17 и Cw6	Олигоартритический вариант
B57	Полиартритический вариант
B27+ и DR7+, DQw3+ и DR7-, B39 и DQw3	Быстрое прогрессирование на всех этапах ПА
B39	Быстрое прогрессирование на раннем этапе ПА
B17	Доброкачественное течение
B13 и DR7	Начало заболевания в молодом возрасте

Слайд
8**Доказательства ведущей роли Т-лимфоцитов в патогенезе псориаза и ПА**

- Инфильтрация Т-лимфоцитами, преимущественно CD4+, предшествует появлению манифестного псориаза
- Секреция CD4+Т-лимфоцитами кожи и синовиоцитов Th1-типа (IL-2, INF-гамма)
- Стимуляции пролиферации кератиноцитов Т-клетками эпидермиса и синовиальной оболочки
- Развитие клинической и морфологической картины псориаза при введении мышам с тяжелым иммунодефицитом CD4+Т-лимфоцитов, выделенными из очагов псориаза
- Тяжелое течение псориаза и ПА у ВИЧ-инфицированных больных
- Высокая эффективность при псориазе и ПА относительно селективных иммуносупрессантов (ЦсА, такролимус)

Слайд
9**Факторы, способствующие развитию псориаза или его обострению**

- Инфекции: стрептококк, ВИЧ
- Лекарства: НПВП, кортикостероиды, антималярии, Д-пеницилламин, бета-блокаторы, соли лития
- Нервный стресс
- Сезонность обострений

Слайд
10**Основные параметры патологического процесса**

- Клинико-анатомический вариант суставного синдрома
- Характер течения
- Характер псориаза, его распространенность и стадия

Слайд
11**Клинико-анатомические варианты суставного синдрома****Основные варианты**

- Дистальный
- Олигоартритический
- Полиартритический
- Остеолитический
- Спондилоартритический

Особые варианты

- Синдром передней грудной клетки
- Изолированный энтезит
- SAPHO-синдром
- Онихо-пахидермопериостит

Слайд
12**Параметры, определяющие течение псориатического артрита**

- Темпы прогрессирования заболевания
- Выраженность деструктивного процесса в суставах
- Наличие анкилозирующего спондилоартрита
- Функциональная способность суставов и позвоночника
- Наличие и выраженность системных проявлений
- Степень активности воспалительного процесса

Слайд
13**Ассоциация течения заболевания с характером псориаза**

- | | АтПс* | ОВПс* |
|-----------------------------------|--------------|--------------|
| • Тяжелое течение | 94,5% | 5,3% |
| • Течение средне-тяжелое и легкое | 18,75% | 81,25% |

*АтПс – пустулезный и эритродермический псориаз;
ОВПс – ограниченный вульгарный псориаз

Слайд
14**Первичные проявления основных синдромов псориазического артрита**

Синдромы	Первичные проявления		Всего больных
	До 6 лет	Свыше 6 лет	
Кожный	96	123	219
Суставной	75	31	106
Кожный и суставной	45	-	45

Слайд
15**Характерные признаки суставного синдрома**

- Ограниченное число пораженных суставов
- Поражение дистальных МФ суставов
- Отсутствие атрофии мышц прилежащих к пораженным суставам
- Разнонаправленные подвывихи суставных поверхностей
- Параартикулярные явления
- Различные типы костной резорбции
- Параллелизм течения суставного и кожного синдромов

Слайд
16**Артрит дистальных МФ суставов**

- Типичный признак ПА
- Ассоциируется с псориатической ониходистрофией
- Может быть единственной локализацией патологического процесса
- Обычно сопровождается артритами других суставов кистей и стоп и типичными параартикулярными изменениями

Слайд
17**Давность заболевания у больных моно- и олигоартритами (%). n=113**

До 1 года	23
1-3	23
4 - 6	21,2
7 - 10	13,3
10 и более лет	19,5

Слайд
18**Костная резорбция у больных псориатическим артритом**

Внутрисуставной остеолит
Акральный остеолит
Истинная костная атрофия
Смешанный остеолит

Слайд
19**Спондилоартритический вариант**

- Неблагоприятный вариант суставного синдрома
- Сакроилиит характеризуется асимметричностью поражения
- Возможно развитие изолированного анкилозирующего спондилоартрита
- Редко наблюдается «лестничный» тип поражения осевого скелета
- Обычно соответствует диагностическим критериям болезни Бехтерева
- Сакроилиит и спондилоартрит часто имеют субклиническое течение
- Ассоциируется с тяжелым псориазом

Слайд
20**Симметричность сакроилеита при псориатическом артрите**

Всего больных	211
Симметричный	120
Асимметричный	91
Односторонний	57
Двусторонний	34
Различие в одну стадию	62
Различие в две стадии	25
Различие в три стадии	4

Слайд
21**Рентгенологическая симптоматика псориатического анкилозирующего спондилоартрита (%)**

Показатель	Отделы позвоночника		
	Шейны	Грудной	Поясничный
• Деформация отдела	46,5	48,9	23,8
• Анкилозы и эрозии межпозвонковых суставов	16,8	6,5	2,4
• Деформация позвонков	14,8	47,8	10,8
• Синдесмофиты	33,6	29,3	29,2
• Парасиндесмофиты	-	7,6	6,5

Слайд
22**Системные проявления ПА**

• Снижение массы тела	69 (18,6%)
• Лимфаденопатия	94 (25,4%)
• Кардиальный синдром	162 (43,8%)
• Гепатопатия	113 (30,5%)
• Поражение почек	57 (15,4%)
• Поражение глаз	66 (18,0%)
• Нейромышечный синдром	15 (4,05%)
• Синдром Рейно	22 (22,4%)

Слайд
23**Системные проявления злокачественной формы ПА**

Всего больных	23
Генерализованный артрит	23
Гектическая лихорадка	23
Анкилозирующий спондилоартрит	19
Выраженная лимфаденопатия	19
Кардит	16
Кахексия	14
Мочевой синдром	11
Поражение глаз	10
Гепатопатия	9
Уретрит	7
Энцефалопатия	5

Слайд
24**Классификация псориатического артрита**

- **Клинико-анатомический вариант суставного синдрома** (дистальный, олигоартритический, полиартритический, остеолитический, спондилоартритический)
- **Характер течения** (тяжелое, средне-тяжелое, легкое)
- **Системные проявления**, включая злокачественную форму
- **Фаза и степень активности**
- **Рентгенологическая характеристика** (стадия поражения суставов по Штейнброкеру, вид остеолита и его распространенность, стадия сакроилеита по Келлгрену, анкилозирующий спондилоартрит с синдесмофитами, парасиндесмофитами или анкилозами межпозвонковых суставов)
- **Функциональная способность опорно-двигательного аппарата**
- **Характер псориаза, его распространенность и стадия**

Слайд
25**Принципы терапии ПА**

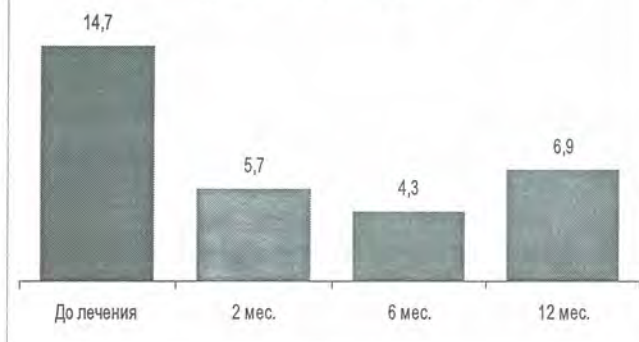
- **Объем терапевтических мероприятий определяется:**
 - вариантом суставного синдрома,
 - темпами прогрессирования заболевания,
 - активностью воспалительного процесса,
 - эффективностью предшествующих методов лечения
- Терапия должна быть активной и способствовать подавлению **основных синдромов заболевания** и, прежде всего, кожного и суставного

Слайд
26**Лечение псориаза**

- Цитостатические иммуносупрессоры (метотрексат, циклоспорин)
- Кератолитики
- Противовоспалительные средства: топические кортикостероиды (адвантан, элоком), препараты цинка (скин-кап)
- Производные вит. D3 (даивонекс)
- Десенсибилизирующие препараты: тиосульфат натрия 30%, антигистаминные
- Производные вит. А (изотретиноин, этретинат)
- Фотохимиотерапия
- Дезинтоксикационная терапия (реополиглюкин, гемодез)
- Экстракорпоральные методы (плазмаферез, гемо-сорбция)
- Биологические агенты

Слайд
27**Болезнь-модифицирующая терапия псориатического артрита и псориаза**

- * **цитостатические иммуносупрессоры** (метотрексат, циклоспорин А)
- * другие иммунодепрессанты
- * микофенолат мофетил
- * **лефлуномид (арава)**
- * **сульфасалазин**
- * **препараты золота**
- * колхицин
- * ретиноиды (изотретиноин, этретинат)
- * **моноклональные антитела к конкретным клеткам, цитокинам и их рецепторам**

Слайд
28**Динамика лабораторной активности на фоне терапии метотрексатом (%)**Слайд
29**Динамика индекса PASI у больных ПА на фоне терапии метотрексатом (баллы)**Слайд
30**Показания к базисной терапии метотрексатом**

- Генерализованный артрит со значительным экссудативным компонентом
- Тяжелое течение с быстрым прогрессированием деструкции суставов
- Выраженные системные проявления (кардит, аортит, диффузный гломерулонефрит и др.)
- Злокачественная форма
- Высокая лабораторная активность
- Экссудативно-пустулезный псориаз
- Парциальная или универсальная эритродермия
- Низкая эффективность НПВП, кортикостероидов, других болезнь-модифицирующих препаратов)

Слайд
31**Показания к ауротерапии ПА**

- Полиартритический, олигоартритический, дистальный и остеолитический варианты суставного синдрома
- Низкая эффективность ССА, МТ и других болезней – модифицирующих препаратов
- Непереносимость МТ или ССА
- Серопозитивность по ревматоидному фактору
- Распространенный или ограниченный вульгарный псориаз
- Стационарная или регрессирующая стадия дерматоза

Слайд
32**Лефлуномид при ПА**

- При долгосрочном исследовании (от 8 мес до 31 мес) лефлуномид оказался эффективным у больных с торпидным псориазом и торпидным ПА
- Достоверно снижалось число болезненных и воспаленных суставов, интенсивность утренней скованности и ее продолжительность, боль, лабораторные показатели активности воспалительного процесса

Слайд
33**Влияние лефлуномид на рентгенологическое прогрессирование**

- Лефлуномид снижает темпы прогрессирования ПА и способствует ремодулированию кости
- Вызывает обратное развитие кистовидных просветлений костной ткани и деструкции суставных поверхностей
- Увеличивает величину щели сустава

Cuchacovich M., Sato L., 2002

Слайд
34**Терапия псориаза и ПА биологическими агентами**■ **Ингибиторы TNF-α**

- Этанерцепт (Энбрел)
- Инфликсимаб (Ремикейд)
- D2E7 (Адалимумаб)

■ **T-клеточные модуляторы**

- Алефацепт
- Эфализумаб (Раптива)

Слайд
35**Биологические эффекты инфликсимаба при псориазе и ПА**

- Нормализует дифференциацию кератиноцитов
- Уменьшает клеточную инфильтрацию в коже и суставах CD4+ и CD8+Т-лимфоцитов и NK-клеток
- Нормализует дисрегуляцию ангиогенеза в коже и в синовиальной оболочке (уменьшение числа сосудов, снижение экспрессии ангиопротейна-1 и ангиопротейна-2)

Слайд
36**ИМРАСТ: динамика суставного синдрома на фоне терапии инфликсимабом**

Клинический ответ	Неделя 16	Неделя 50
ACR 20	65%	69%
ACR 50	46%	53%
ACR 70	29%	39%

77% достигли PsACR - критериев

Слайд
37

Влияние инфликсимаба на энтезиты и костное ремоделирование

- Снижает число пациентов с дактилитом ($p < 0,001$) и энтезопатиями ($p < 0,016$) к 50 нед
- Снижает экспрессию MMPs, способствующие деградации кости и хряща

C.Ritchlin, 2005

Слайд
38

ИМРАСТ 2. Влияние инфликсимаба на рентгенологическое прогрессирование

- 200 больных ПА
- Рандомизация на 2 группы 1:1 (инфликсимаб и плацебо)
- Длительность ПА - 5.5 г
- Число воспаленных суставов до лечения - 12 и болезненных - 23
- На 14 нед ACR20 и PASI75 составили 58% и 64% на инфликсимабе, а на плацебо – 11% и 2%
- Рентгенологическое прогрессирование (сужение суставной щели и прирост эрозий) был достоверно ниже в основной группе
- Не было различий между группами в прогрессировании внутрисуставного остеолита

D. Van der Heijde et al. 2005

Слайд
39

Показания к применению инфликсимаба при ПА

- Максимальная активность заболевания на протяжении 3 и более мес
- Полиартритический, остеолитический и спондилоартритический варианты суставного синдрома
- Быстро прогрессирующее течение
- Рефрактерный к терапии кожный синдром
- Неэффективность или непереносимость не менее двух БМП
- Неэффективность локальной терапии ГКС
- Значительное нарушение функциональной способности суставов или высокие значения DQoL