



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ**
UNIVERSITY OF PATRAS

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ
ΣΤΗΝ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ»**



ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:

ΜΑΡΝΕΡΑΣ ΧΡΗΣΤΟΣ RN, MBA, MSc, PhD

ΦΟΙΤΗΤΗΣ:

ΚΑΡΑΓΙΑ ΡΩΜΑΙΟ

ΠΑΤΡΑ – ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2020

Περιεχόμενα	Σελ.
Πρόλογος	4
Περίληψη	5
Abstract	6
Εισαγωγή	7
Κεφάλαιο 1. Στοιχεία ανατομίας	8
1. Μυοσκελετικό σύστημα	9
1.1 Οστά	9
1.2 Μύες	9
1.3 Αρθρώσεις	10
1.4 Παθολογική ανατομία	11
Κεφάλαιο 2. Αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις	12
2.1 Γενικά στοιχεία	13
2.2 Φυσιολογία ανοσοποιητικού συστήματος	14
2.3 Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα και αυτοανοσία	17
2.4 Αίτια – Παράγοντες	19
2.5 Επιδημιολογικά στοιχεία	20
2.6 Αυτοάνοσα Ρευματικά Νοσήματα και διάφοροι τύποι αρθρίτιδας	20
2.7 Μεταδοτικότητα – Κληρονομικότητα	21
Κεφάλαιο 3. Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ)	23
3.1 Γενικά – Ορισμός	24
3.2 Ιστορικά Στοιχεία	25
3.3 Αίτια – Παράγοντες	27
3.4 Επιδημιολογία	32
3.5 Συμπτώματα	33
3.6 Διάγνωση	34
3.7 Συννοσηρότητα της νόσου	37
3.8 Θεραπευτική αντιμετώπιση	41
Κεφάλαιο 4. Ρευματοειδής αρθρίτιδα και ψυχιατρική συννοσηρότητα - φροντίδα ασθενούς	46

4.1 Γενικά	47
4.2 Κατάθλιψη και ΡΑ	48
4.3 Διαταραχή γενικευμένου άγχους και ΡΑ	51
4.4 Σχιζοφρένια και ΡΑ	51
Κεφάλαιο 5. Νοσηλευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας	53
5.1 Ο ρόλος του νοσηλευτή	54
5.2 Ο ρόλος του νοσηλευτή στην διάγνωση	54
5.3 Ο Ρόλος του Νοσηλευτή στη Θεραπεία	55
Κεφάλαιο 6. Νοσηλευτική διεργασία	57
6.1 Περιστατικό 1	58
6.2 Περιστατικό 2	62

Πρόλογος

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια χρόνια νόσος η χαρακτηρίζεται από φλεγμονή των αρθρώσεων και την απώλεια της ικανότητας φυσιολογικής σωματικής λειτουργίας του ασθενούς με αποτέλεσμα την ανικανότητά του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την κοινωνική του απομόνωση και την επιδείνωση της ψυχικής του λειτουργίας πέρα της σωματικής. Σκοπός της θεραπευτικής αγωγής είναι η πρόληψη της καταστροφής των αρθρώσεων και η διατήρηση του επιπέδου λειτουργικότητας. Την τελευταία δεκαετία έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην διεύρυνση των γνώσεων ως προς τους παράγοντες που είναι σημαντικοί στη ρύθμιση της νόσου, ακόμα, η αντιμετώπιση της νόσου παραμένει δύσκολη.

Περίληψη: Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος που προσβάλλει τον αρθρικό υμένα, έχοντας ως συνέπεια την δημιουργία βλαβών στις αρθρώσεις και καταστροφή των οστών. Εάν υπάρξει γρήγορη αντιμετώπιση τότε οι βλάβες είναι λιγότερες άρα και ο ασθενής πιο λειτουργικός. Η γρήγορη αντιμετώπιση επιδρά κ στην ψυχική υγεία του ασθενή αφού το ποσοστό εκδήλωσης κάποιας συναισθηματικής διαταραχής είναι μικρότερο και αυτό έχει ως αποτέλεσμα μια καλύτερη πορεία της νόσου.

Σκοπός: Η διερεύνηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας και η παράθεση των νεώτερων δεδομένων που παρουσιάζονται στην διεθνή βιβλιογραφία για την ρευματοειδή αρθρίτιδα και το πώς αυτή επηρεάζει την ψυχική υγεία και οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις.

Υλικό και Μέθοδος: Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν επιλεγμένα επιστημονικά βιβλία και επιστημονικά άρθρα κατά βάση την τελευταία πενταετία, που συλλέχθηκαν κατόπιν εκτενής αναζήτησης και μελέτης της σχετικής βιβλιογραφίας. Τα κριτήρια επιλογής των άρθρων ήταν η ημερομηνία δημοσίευσης, ο τίτλος του άρθρου και το περιεχόμενο του. Στην μεθοδολογία χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων νοσηλευτικών και ιατρικών άρθρων Pubmed, Cochrane και Google Scholar.

Αποτελέσματα: : Η ρευματοειδής αρθρίτιδα, εκτός από τον πόνο, την κόπωση και τα αυξημένα ποσοστά σωματικής αναπηρίας, εμφανίζει αυξημένο επιπολασμό ορισμένων διαταραχών ψυχικής της υγείας, κυρίως στις διαταραχές διάθεσης.

Συμπέρασμα: Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια καταστροφική νόσος για τις αρθρώσεις και την λειτουργικότητα των ασθενών, με αποτέλεσμα τόσο της σωματικής όσο και της ψυχικής κατάστασης του ασθενή. Η κατάθλιψη είναι η κύρια ψυχική διαταραχή που εμφανίζεται κατά την περίοδο της ΡΑ και επηρεάζει αρνητικά την πορεία της νόσου, ωστόσο πρόσφατες έρευνες δείχνουν μια αμφίδρομη σχέση μεταξύ αυτών.

Λέξεις κλειδιά: Ρευματοειδής αρθρίτιδα, κλινική εικόνα, διάγνωση, διαφορική διάγνωση, θεραπεία, πρόγνωση, πρόληψη, αυτοάνοσο νόσημα, φροντίδα ασθενούς, νοσηλευτική φροντίδα, ποιότητα ζωής, ψυχική υγεία, κατάθλιψη, άγχος, σχιζοφρένεια

Summary: Rheumatoid Arthritis is a chronic inflammatory disease that affects the synovial membrane, resulting in damage to the joints and bone destruction. If there is a quick treatment then the lesions are less and therefore the patient more functional. Prompt treatment also affects the patient's mental health since the rate of onset of an emotional disorder is lower and these results in a better course of the disease.

Aim: The research of the modern literature and the citation of the latest data presented in the international literature on rheumatoid arthritis and how it affects the mental health and nursing interventions.

Material and Method: The materials of the study were selected scientific books and scientific articles based on the last five years, which were collected after extensive search and study of the relevant literature. The criteria for selecting the articles were the date of publication, the title of the article and its content. The methodology used the databases of nursing and medical articles Pubmed, Cochrane and Google Scholar

Results: Rheumatoid arthritis, in addition to pain, fatigue and increased rates of physical disability, shows an increased prevalence of some mental health disorders, especially mood disorders

Conclusion: Rheumatoid arthritis is a devastating disease for patients' joints and function, resulting in both the patient's physical and mental condition. Depression is the main mental disorder that occurs during RA and negatively affects the course of the disease; however recent research shows a two-way relationship between them.

Keywords: Rheumatoid arthritis, clinical picture, diagnosis, differential diagnosis, treatment, prognosis, prevention, autoimmune diseases, patient care, nursing care, quality of life, mental health, depression, anxiety, schizophrenia

Εισαγωγή

Με την παρούσα εργασία επιχειρείται μια ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση της ρευματοειδής αρθρίτιδας στην ψυχολογική κατάσταση των ασθενών και τις νοσηλευτικές παρεμβάσεις στην νόσο. Η συγκεκριμένη πάθηση αποτελεί ένα από τα πλέον συνηθισμένα ρευματικά νοσήματα στην σύγχρονη κοινωνία με δυσλειτουργίες στην σωματική και ψυχική υγεία.

Για την καλύτερη κατανόηση του θέματος κρίθηκε απαραίτητος ο διαχωρισμός της εργασίας σε πέντε μέρη.

Στον πρώτο μέρος γίνεται λόγος για την ανατομία του μυοσκελετικού συστήματος καθώς και η παθολογική του ανατομία, με σκοπό την σύγκριση της φυσιολογίας και της παθοφυσιολογίας του μυοσκελετικού συστήματος αφού οι αρθρώσεις που είναι μέρος αυτού είναι από τα πρώτα όργανα που επηρεάζονται από την ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Στο δεύτερο μέρος γίνεται λόγος για βασικές έννοιες και ορισμοί σχετικά με την αυτοανοσία, την λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, επιδημιολογικά στοιχεία για τα αυτοάνοσα νοσήματα, γενικότερα διάφοροι τύποι ρευματικών νοσημάτων και η κληρονομικότητα των αυτοάνοσων ρευματικών παθήσεων.

Στο τρίτο μέρος παρατίθεται ορισμοί για την RA, ιστορικά στοιχεία αυτής, τα αίτια και οι παράγοντες ανάπτυξης αυτής καθώς και επιδημιολογικά στοιχεία. Κατόπιν παρουσιάζονται συμπτώματα της RA, τρόποι διάγνωσης και θεραπείας της καθώς και η συννοσηρότητα της νόσου.

Στο τέταρτο κεφάλαιο, το οποίο αποτελεί και το κυριότερο κεφάλαιο της εργασίας, παρουσιάζεται η συννοσηρότητα μεταξύ RA και στις ψυχικής υγείας ατόμων που πάσχουν από την νόσο. Γίνεται αναφορά σε τρεις αρκετά συχνές διαταραχές διάθεσης, στην κατάθλιψη, το γενικευμένο άγχος και στην σχιζοφρένια.

Το πέμπτο κεφάλαιο αφορά τον ρόλο του νοσηλευτή στην νόσο, στη θεραπεία και στην διάγνωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ



1. ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το μυοσκελετικό σύστημα αποτελείται από τα οστά του σκελετικού συστήματος, τους χόνδρους, τους συνδέσμους, τους σκελετικούς μυς και τις αρθρώσεις. Τα οστά είναι το στηρικτικό πλαίσιο του σώματος και ως σημεία πρόσφυσης των μυών, των τενόντων και των συνδέσμων. Μέσω της νεύρωσης από το νευρικό σύστημα, επιτυγχάνεται η σύσπαση και η χάλαση των μυών, που επιτρέπει την κίνηση στους συνδέσμους.

1.1 Οστά

Ο ανθρώπινος σκελετός αποτελείται από 206 οστά, τα οποία διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τον αξονικό σκελετό που περιλαμβάνει το κρανίο, το θώρακα και τους σπονδύλους αλλά και το περιφερικό σκελετό που περιλαμβάνει τα στα του ώμου, των άνω άκρων, της λεκάνης και των κάτω άκρων. Τα οστά λειτουργούν παράλληλα ως αποθήκες μετάλλων και αποτελούν θέση αιμοποίησης δηλαδή θέση σύνθεσης ερυθροκυττάρων. Τα οστά αποτελούνται από μια μία στέρεα μορφή συνθετικού που ονομάζεται οστίτης ιστός που διακρίνεται σε δύο κατηγορίες. Τον φλοιώδη οστίτη ιστό ο οποίος είναι ισχυρός και ώριμος και βρίσκεται στο σκελετό των ενήλικων ατόμων αλλά και στο σπογγώδη που τον συναντάμε στους εφήβους, στα κατάγματα στην φάση της επούλωσης και σε περιοχές που περιβάλλουν όγκους και φλεγμονές οστών. Ο φλοιώδης οστίτης ιστός σχηματίζει την εξωτερική στιβάδα των οστών, ενώ ο σπογγώδης οστίτης ιστός αποτελείται από δικτυωτές δομές που καλύπτονται με οστεογενετικά κύτταρα και είναι γεμάτες με ερυθρό και κίτρινο μυελό των οστών.⁽¹⁾

1.2 Μύες

Το μυϊκό σύστημα αποτελείται από τρία είδη μυϊκού ιστού, τους σκελετικούς μυς, τους λείους και τον καρδιακό μυ, ωστόσο οι ανάλυση θα αρκестεί στους σκελετικούς μυς. Οι σκελετικοί μυς είναι παχιές δέσμες παράλληλων πολυπύρηνων συσταλτών κυττάρων που ονομάζονται μυϊκές ίνες. Κάθε μυϊκή ίνα με την σειρά της αποτελεί η ίδια ένα δεμάτιο από μικρότερες δομές που ονομάζονται μυϊκά ινίδια. Τα μυϊκά ινίδια είναι πλέγματα από μικρότερες επαναλαμβανόμενες μονάδες που λέγονται σαρκομερίδια και αποτελούνται από παχιά νημάτια μυσίνης και λεπτά νημάτια ακτίνης, πρωτεΐνες που συνεργάζονται για την μυϊκή συστολή. Οι χαρακτηριστικές λειτουργίες των κυττάρων των σκελετικών μυών είναι:

- Η ευερεθιστότητα (διεγερσιμότητα) δηλαδή η ικανότητα να δέχονται και να αντιδρούν σε ένα ερέθισμα.

- Η συσταλτικότητα δηλαδή η ικανότητα να αντιδρούν σε βίαιης βράχυνσης ερεθίσματα.
- Η εκτασιμότητα δηλαδή η ικανότητα να αυξάνουν το μήκος τους όταν επιδράσουν πάνω τους ελκτικές δυνάμεις.
- Η ελαστικότητα δηλαδή η ικανότητα να ξαναβρίσκουν το αρχικό τους μήκος μετά από βράχυνση ή έκταση.

Η κίνηση των σκελετικών μυών πυροδοτείται από κινητικούς παράγοντες, τους νευροδιαβιβαστές, που μεταβάλουν τη διαπερατότητα της μεμβράνης της μυϊκής ίνας, η δυναμικού ενέργειας που δημιουργείτε προκαλεί μυϊκή συστολή. Όσες περισσότερες ίνες συσπώνται, τόσο πιο ισχυρότερη είναι η συστολή ολόκληρου του μύος.⁽²⁾

1.2 Αρθρώσεις

Οι αρθρώσεις λέγονται οι περιοχές όπου δυο ή περισσότερα οστά έρχονται σε επαφή. Οι αρθρώσεις συνδέουν τα οστά του σκελετού μεταξύ τους, επιτρέποντας την κίνηση του σώματος. Ανάλογα με την λειτουργία τους διακρίνονται σε συναρθρώσεις, αμφοαρθρώσεις ή διαρθρώσεις. Επιπλέον διακρίνονται και ανάλογα με την δομή τους σε ινώδεις, χόνδρινες ή θυλακιδώδεις.⁽²⁾

Οι ινώδεις αρθρώσεις επιτρέπουν μικρή ή καθόλου κίνηση, καθώς τα οστά που σχηματίζουν την άρθρωση ενώνονται με βραχείες ίνες συνδετικού ιστού που συνδέουν στέρεα τα οστά μεταξύ τους, όπως είναι οι ραφές του κρανίου.⁽²⁾

Οι χόνδρινες αρθρώσεις αποτελούνται από υαλώδεις χόνδρους που συνδέουν τα άκρα των διαρθρούμενων οστών και είναι ακίνητες, όπως είναι οι στερνοπλευρικές αρθρώσεις του θωρακικού κόμβου. Άλλες χόνδρινες αρθρώσεις, που αποτελούνται επίσης από υαλώδεις χόνδρους ωστόσο συνδέονται μέσω ενός παρεμβαλλόμενου ελαστικού ινοχόνδρινου δίσκου. Το δομικό αυτό χαρακτηριστικό είναι υπεύθυνο για την ευλυγισία της σπονδυλικής στήλης.⁽²⁾

Τα οστά στις θυλακιδώδεις αρθρώσεις βρίσκονται μέσα σε μια κοιλότητα που είναι γεμάτη με αρθρικό υγρό, ένα διήθημα του πλάσματος. Στις αρθρώσεις αυτές επιτρέπεται μια μεγάλη ποικιλία κινήσεων καθώς κινούνται ελεύθερα χωρίς κάποιο ιδιαίτερο περιορισμό. Το αρθρικό υγρό καταλαμβάνει τους ελεύθερους χώρους μέσα στο αρθρικό θύλακο, επιτρέποντας την ομαλή κίνηση των αρθρούμενων οστών. Οι θύλακες προστατεύουν και προφυλάσσουν τις οστικές επιφάνειες από μεγάλες δυνάμεις τριβής, όπως συμβαίνει στο γόνατο και τον ώμο.⁽²⁾

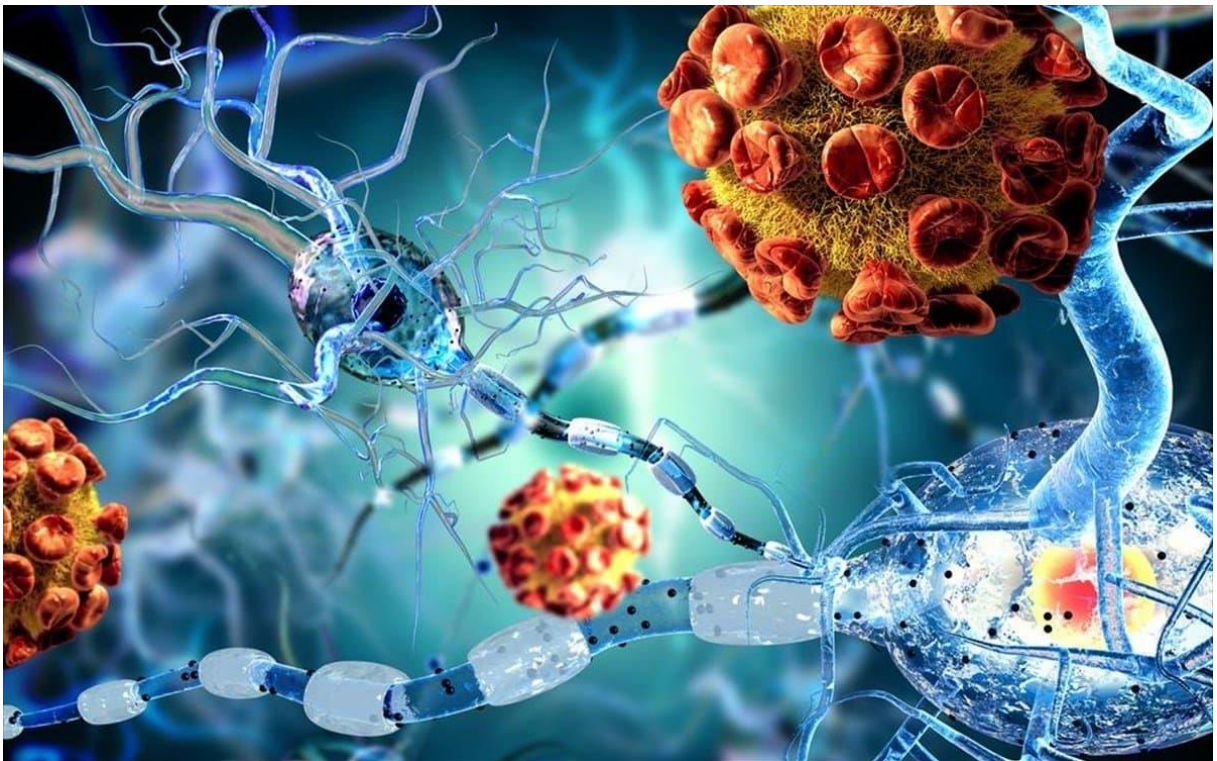
1.4 Παθολογική ανατομία

Είναι συχνό φαινόμενο στην κλινική εικόνα του μυοσκελετικού συστήματος η εμφάνιση παθήσεων. Με μια μεγάλη ποικιλία διαφορετικών παθήσεων, ενώ πιθανή είναι η εμφάνιση περισσότερων της μιας πάθησης του μυοσκελετικού συστήματος ταυτόχρονα.⁽³⁾

Διαγνωστικές διεργασίες οι οποίες υπάρχουν για την διάγνωση είναι, η αντικειμενική εξέταση, η κλινική εικόνα και η λήψη λεπτομερούς ιστορικού. Στην κλινική εικόνα του ασθενούς με μυοσκελετικά συμπτώματα διερευνάτε η ύπαρξη φλεγμονής ή/και φλεγμονών στο αρθρικό υμένα σε μια ή περισσότερες αρθρώσεις. Εφόσον αποδειχτεί ότι δεν υπάρχει φλεγμονή μετά την εκτίμηση της κλινικής εικόνας, πραγματοποιείται διαγνωστική εκτίμηση για την ύπαρξη νόσων που δεν σχετίζονται με φλεγμονή του αρθρικού υμένα. Στην κατηγορία των παθήσεων αυτών εντάσσονται η εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα, η τενοντίτιδα, η θυλακίτιδα, ο μυϊκός σπασμός κ.ά. οι οποίες δεν συνδέονται με την ρευματοειδή αρθρίτιδα.⁽³⁾ Ωστόσο η ύπαρξη φλεγμονής του αρθρικού υμένα σχετίζεται με την αυτοάνοσα νοσήματα όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες, ο συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος, στη δερματομυοσίτιδα και πολυμυοσίτιδα και πρωτοπαθείς αγγειίτιδες μεγάλων, μέσων και μικρών αγγείων. Επίσης συνδέεται με κρυσταλλικές αρθρίτιδα αλλά και με λοιμώδεις αρθρίτιδες.⁽³⁾

Η φυσική εξέταση και η λήψη ιστορικού είναι σημαντική για την εκτίμηση της παρουσίας ή απουσίας εξωαρθρικών κλινικών σημείων και συμπτωμάτων που οδηγεί στη διαφορική διάγνωση μεταξύ των νοσημάτων.⁽³⁾

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2
ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ



2.1 Γενικά στοιχεία

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ο ορισμός για τις ρευματικές παθήσεις που ισχύει από το 1978 μέχρι σήμερα είναι: «παθήσεις του συνθετικού ιστού και επώδυνες διαταραχές του κινητικού συστήματος, οι οποίες συνολικά μπορούν να οδηγήσουν στην εγκατάσταση χρόνιων συμπτωμάτων».

Το 1948, ο Macfarlane Burnet του Walter and Eliza Hall Institute for Medical Research στη Μελβούρνη της Αυστραλίας, πρότεινε ότι η ανοσολογική αδράνεια στον εαυτό, που ονομάζεται «ανοχή», είναι ένα χαρακτηριστικό που αποκτάται καθόλα την διάρκεια της ζωής και όχι ένα έμφυτο χαρακτηριστικό. Αρκετά χρόνια αργότερα, το 1953, ο Peter Medawar και οι συνεργάτες του απέδειξαν πειραματικά την ικανότητα να προκαλέσουν ανοσολογική ανοχή σε συγγενείς ποντικούς. Τελικά, η έννοια της ανοσολογικής ανοχής ορίστηκε ως η ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να αποτρέψει τον εαυτό του από τη στόχευση αυτομόλων, κυττάρων ή ιστών⁽⁴⁾. Πολλοί ερευνητές δεν πίστευαν στην έννοια της αυτοανοσίας, αν και είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι το πρωτοποριακό έργο του Paul Ehrlich στις αρχές του 20ού αιώνα είχε ήδη εισαγάγει την έννοια του «αυτοτοξικού τρόμου»⁽⁵⁾. Το 1959, περιγράφηκε το πρώτο μοντέλο μυοειδούς αυτοανοσίας με την ονομασία το ποντίκι της Νέας Ζηλανδίας (NZB). Στη συνέχεια, τα θυρεοειδικά αυτοαντισώματα αποδείχθηκαν και η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα έγινε η πρότυπη αυτοάνοση ασθένεια⁽⁶⁾. Αυτές οι δύο συνεισφορές (τα ποντίκια NZB και αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα) έγιναν η ώθηση για την έκρηξη της έρευνας σε αυτοάνοσες ασθένειες.

Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί πάνω από 100 ρευματικές ασθένειες. Οι ρευματικές παθήσεις συνήθως επηρεάζουν τους αρθρώσεις, τους τένοντες, τους συνδέσμους, τα οστά και τους μυς. Μερικά ρευματικά νοσήματα μπορούν επίσης να επηρεάσουν τα όργανα, σύμφωνα με τον Εθνικό Ινστιτούτο για Αρθρίτιδα και Μυοσκελετικών και Δερματικών Νοσημάτων

Τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι ουσιαστικά η ανάρμοστη επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος στο ίδιο το σώμα, η οποία πυροδοτείται από τις ίδιες τις πρωτεΐνες του, που δρουν ως αντιγόνα. Η επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος, που διαμεσολαβείται από αντισώματα και αντιδραστικά T κύτταρα, κατευθύνεται ειδικώς εναντίον των κυττάρων του σώματος που περιέχουν αυτές τις πρωτεΐνες.⁽⁷⁾

Ο οργανισμός αναπτύσσει μια κατάσταση ανοσολογικής ανοχής απέναντι στα ίδια του τα κύτταρα. Δυστυχώς όμως, υπάρχουν καταστάσεις κατά τις οποίες αυτή η ανοχή καταρρέει

και το σώμα εξαπλώνει επίθεση που διαμεσολαβούνται από αντισώματα ή από φονικά κύτταρα και κατευθύνονται εναντίον των ιδίων του των κυττάρων και ιστών.⁽⁷⁾

Στις ρευματικές παθήσεις περιλαμβάνεται ένας μεγάλος αριθμός παθήσεων που ενίοτε διαφέρουν πολύ μεταξύ τους . Πρωτίστως αυτές αφορούν στο κινητικό σύστημα, η συμμετοχή όμως εσωτερικών οργάνων καθορίζει συχνά τη βαρύτητα της εξέλιξης τους. Με την έννοια αυτή, η ρευματοειδής αρθρίτιδα αρχίζει με φλεγμονώδεις αλλοιώσεις αρθρώσεων που μπορούν να οδηγήσουν σε πλήρη καταστροφή των προσβαλλόμενων αρθρώσεων. Η συμμετοχή όμως της καρδιάς, των πνευμόνων, των αγγείων και άλλων οργάνων βραχύνει το προσδόκιμο επιβίωσης.⁽⁸⁾

2.2 Φυσιολογία Ανοσοποιητικού Συστήματος

Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από μια συλλογή διαφορετικών κυττάρων που μάχονται τις ασθένειες και τα οποία βρίσκονται τόσο μέσα στο αίμα και στην λέμφο, όσο και στους ιστούς και όργανα σε ολόκληρο το σώμα. Η ανοσολογία αναφέρετε στην μελέτη των φυσιολογικών αμυντικών μηχανισμών μέσω των οποίων ο οργανισμός αναγνωρίζει, καταστρέφει ή εξουδετερώνει τα ξένα σώματα που εισβάλλουν στο σώμα είτε πρόκειται για ζώσα είτε για μη ζώσα ύλη. Διακρίνοντας το «ίδιον» από το «μη ίδιον», οι αμυντικοί μηχανισμοί: Καταρχάς, προστατεύουν ενάντια στη λοίμωξη από παθογόνα – ιούς και μικρόβια συμπεριλαμβανόμενων και βακτηρίων, μυκήτων και ευκαρυωτικών παρασίτων, επίσης απομονώνουν ή απομακρύνουν ξένα σώματα και τέλος καταστρέφουν καρκινικά κύτταρα που γεννώνται στο σώμα, λειτουργία η οποία είναι γνωστή και ως ανοσολογική επιτήρηση.

Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί άμυνας ή ανοσίας μπορούν να διαιρεθούν σε δύο κατηγορίες: τους έμφυτους και τους προσαρμοστικούς μηχανισμούς άμυνας που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους.

1. Οι **έμφυτοι ανοσολογικοί μηχανισμοί άμυνας** προστατεύουν απέναντι στις ξένες ουσίες ή κύτταρα που εισβάλλουν στον οργανισμό χωρίς να αναγνωρίζουν την ειδική τους ταυτότητα. Οι μηχανισμοί προστασίας που χρησιμοποιούνται από αυτή την κατηγορία ανοσολογικών μηχανισμών δεν είναι μοναδικοί για μια συγκεκριμένη ξένη ουσία ή κύτταρο. Για αυτό το λόγο, οι έμφυτες ανοσολογικές αποκρίσεις είναι γνωστές ως μη ειδική ανοσολογική απόκριση.⁽⁷⁾

Το πιο συχνό στοιχείο-ιδιότητα βρίσκεται συνήθως στις ειδικές τάξεις υδατανθράκων ή λιπιδίων που συχνά αποτελούν τα κυτταρικά τοιχώματα των

μικροοργανισμών. Οι υποδοχείς τις πλασματικής μεμβράνης σε ορισμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως και σε μια ποικιλία κυκλοφορούντων πρωτεϊνών (ιδίως στην οικογένεια των πρωτεϊνών που ονομάζονται συμπλήρωμα), έχουν την ικανότητα να συνδέονται με αυτούς τους υδατάνθρακες και τα λιπίδια σε κρίσιμα βήματα κατά την διάρκεια των έμφυτων ανοσολογικών απαντήσεων. Η ύπαρξη ενός τέτοιου συστήματος που βασίζεται σε υδατάνθρακες και λιπίδια για την ανίχνευση της παρουσίας ξένων κυττάρων είναι ένα χαρακτηριστικό κλειδί το οποίο διακρίνει τις έμφυτες αποκρίσεις από τις προσαρμοστικές, το οποίο αναγνωρίζει τα ξένα κύτταρα κυρίως μέσω ειδικών πρωτεϊνών που παράγουν αυτά.⁽⁷⁾

Οι έμφυτες ανοσολογικές αποκρίσεις περιλαμβάνουν τους αμυντικούς μηχανισμούς στις επιφάνειες του σώματος, την φλεγμονή και μια οικογένεια αντικών πρωτεϊνών που καλούνται ιντερφερόνες.⁽⁷⁾

Φλεγμονή είναι η εντοπισμένη απόκριση του σώματος στη μόλυνση ή τον τραυματισμό. Οι λειτουργίες της φλεγμονής είναι η καταστροφή ή η απενεργοποίηση των ξένων εισβολέων και ο καθαρισμός του σταδίου της επιδιόρθωσης της σιτικής βλάβης. Τα κύτταρα με ρόλο κλειδί είναι τα κύτταρα που λειτουργούν ως φαγοκύτταρα, τα σημαντικότερα από αυτά είναι τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα.⁽⁷⁾

Ιντερφερόνες είναι κυτταροκίνες που ομαδοποιούνται σε δυο κατηγορίες και ονομάζονται ιντερφερόνες τύπου I και τύπου II, επίσης παίζουν ρόλο στην εξολόθρευση καρκινικών κυττάρων και στην εμφάνιση πυρετού κατά την διάρκεια μόλυνσης.⁽¹⁾

Οι ιντερφερόνες τύπου I παράγονται από λευκά αιμοσφαίρια και ινοβλάστες σε απάντηση της εισβολής ενός παθογόνου, περιλαμβάνουν αρκετές πρωτεΐνες που μη ειδικώς αναστέλλουν τον διπλασιασμό των ιών μέσα στα κύτταρα του ξενιστή. Ως απάντηση στην μόλυνση από ιό, οι περισσότεροι τύποι κυττάρων παράγουν ιντερφερόνες και τις εκκρίνουν στο εξωκυττάριο υγρό. Οι ιντερφερόνες τύπου I στη συνέχεια συνδέονται με υποδοχείς στη μεμβράνη του πλάσματος των εκκριτικών και άλλων κυττάρων, ανεξάρτητα από το αν έχουν προσληφθεί ή όχι. Με αποτέλεσμα την παραγωγή αντικών πρωτεϊνών από το κύτταρο που παρεμβαίνουν στην ικανότητα των ιών να πολλαπλασιάζονται.⁽⁷⁾

Οι ιντερφερόνες τύπου II ή ιντερφερόνη-γ, παράγεται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού αλλά με διαφορετική και με μικρότερη αντική δράση από τις άλλες ιντερφερόνες. Αυτός ο τύπος ιντερφερόνης ενισχύει μερικές δράσεις των ιντερφερών τύπου I, αυξάνει την δραστηριότητα εξολόθρευσης των βακτηρίων από τα μακροφάγα και δρα ως χημειοκίνη στην αντιφλεγμονώδη δράση.⁽⁷⁾

2. Οι **προσαρμοστικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί άμυνας** εξαρτώνται από την ειδική αναγνώριση, από τα λεμφοκύτταρα, της ουσίας ή του κυττάρου εναντίον του οποίου θα οργανωθεί η επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος. Οποιοδήποτε ξένο σώμα που μπορεί να πυροδοτήσει μια προσαρμοστική ανοσολογική απόκριση εναντίον του ή εναντίον του κυττάρου στο οποίο φέρεται, ονομάζεται αντιγόνο. Τα περισσότερα αντιγόνα είναι είτε από πρωτεΐνες είτε μεγάλοι πολυσακχαρίτες. Στα αντιγόνα περιλαμβάνονται οι πρωτεϊνικές επικαλύψεις ιών, ειδικές πρωτεΐνες κυττάρων, μερικά καρκινικά κύτταρα, τα κύτταρα μεταμόσχευσης και οι τοξίνες. Η ικανότητα των λεμφοκυττάρων να διακρίνουν το ένα αντιγόνο απ' το άλλο προσφέρει την ειδικότητα όσον αφορά στις ανοσολογικές αποκρίσεις στις οποίες συμμετέχουν τα λεμφοκύτταρα. Μια τυπική ανοσολογική απόκριση διακρίνεται σε τρία στάδια:

1. Την συνάντηση και αναγνώριση του αντιγόνου από τα λεμφοκύτταρα. Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του, κάθε λεμφοκύτταρο συνθέτει πολλαπλά αντίγραφα ενός απλού τύπου υποδοχέα ο οποίος έχει την ικανότητα να συνδέεται με ένα ειδικό αντιγόνο, οι υποδοχείς αυτοί βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη του λεμφοκυττάρου. Αν, σε επόμενο χρόνο, το λεμφοκύτταρο συναντήσει, το συγκεκριμένο αντιγόνο, το αντιγόνο συνδέεται με τους υποδοχείς αυτούς. Αυτή η σύνδεση αποτελεί το φυσικοχημικό ορισμό της λέξης *αναγνώριση* στην ανοσολογία. Ως αποτέλεσμα, το κάθε λεμφοκύτταρο είναι ειδικό για έναν και μόνο τύπο αντιγόνου.

2. Τη λεμφοκυτταρική ενεργοποίηση. Η σύνδεση του αντιγόνου με τον υποδοχέα είναι απολύτως απαραίτητη για τη λεμφοκυτταρική ενεργοποίηση. Κατά την σύνδεση με το αντιγόνο, το λεμφοκύτταρο ενεργοποιείται και υφίσταται κυτταρική διαίρεση. Ως αποτέλεσμα, πολλά θυγατρικά κύτταρα αναπτύσσονται από ένα απλό προγονικό που είναι πανομοιότυπα στην ικανότητα να αναγνωρίζουν ένα ειδικό αντιγόνο, και αυτό ονομάζεται κλωνική επέκταση. Υπολογίζεται ότι σε ένα τυπικό άτομο ο πληθυσμός των λεμφοκυττάρων εκφράζει περισσότερα από 100 εκατομμύρια διαφορετικούς υποδοχείς αντιγόνων. Μετά την ενεργοποίηση, μερικά λεμφοκύτταρα λειτουργούν ως τελεστικά λεμφοκύτταρα τα οποία θα φέρουν σε πέρας την επιθετική απάντηση. Άλλα θα λειτουργήσουν ως κύτταρα μνήμης, έτοιμα να αναγνωρίσουν το αντιγόνο εάν επανεμφανιστεί.

3. Η επίθεση η οποία εξαπλώνεται από τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα και τις εκκρίσεις τους. Τα ενεργοποιημένα τελεστικά λεμφοκύτταρα εξαπολύουν επίθεση εναντίων όλων των αντιγόνων που αναγνωρίστηκαν από τους ειδικούς υποδοχείς για αυτά τα αντιγόνα. Τα ενεργοποιημένα Β λεμφοκύτταρα, διαφοροποιούνται σε πλασματοκύτταρα, τα οποία εκκρίνουν αντισώματα στο αίμα. Αυτά τα αντισώματα οψωνοποιούν παθογόνα ή ξένες ουσίες

και τα προετοιμάζουν για επίθεση από τα έμφυτα ανοσολογικά κύτταρα. Τα ενεργοποιημένα κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα, επιτίθενται άμεσα και σκοτώνουν τα κύτταρα που φέρουν τα αντιγόνα. Όταν ολοκληρωθεί επιτυχώς η ανοσολογική επίθεση, η μεγάλη πλειονότητα των κυττάρων Β, τα πλασματοκύτταρα, και τα κύτταρα Τ που συμμετείχαν σ' αυτή πεθαίνουν με απόπτωση. Ο προγραμματισμένος θάνατος αυτών των κυττάρων είναι μια ομοιωματική απάντηση που εμποδίζει τις ανοσολογικές αποκρίσεις να γίνουν υπερβολικές και πιθανώς να καταστρέψουν τους ίδιους τους ιστούς. Όμως, τα κύτταρα μνήμης εξακολουθούν να υπάρχουν ακόμα και μετά την ανοσολογική απόκριση η οποία έχει ολοκληρωθεί.⁽⁷⁾

Για το λόγο αυτό, οι προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις επίσης ονομάζονται ειδικές ανοσολογικές αποκρίσεις. Οι έμφυτες και προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις λειτουργούν συνδυαστικά. Για παράδειγμα, συστατικά της έμφυτης ανοσίας παρέχουν κατευθύνσεις που ενεργοποιούν τα κύτταρα που διενεργούν τις προσαρμοστικές αποκρίσεις.

2.3 Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα και Αυτοανοσία

Αυτοφλεγμονώδη νοσήματα

Ο όρος «αυτοφλεγμονώδη νοσήματα» χρησιμοποιείται για την περιγραφή μιας διακριτής ομάδας γενετικώς καθοριζόμενων διαταραχών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από υποτροπιάζοντα επεισόδια φλεγμονής χωρίς όμως στοιχεία έκθεσης σε αυτοαντιγόνα. Οι διαταραχές εκδηλώνονται συχνά με πυρετό καθώς και φλεγμονώδη προσβολή συγκεκριμένων ιστών όπως οι αρθρώσεις, το δέρμα, το έντερο και οι οφθαλμοί. Ενώ, όμως οι κλινικές εκδηλώσεις των νοσημάτων αυτών είναι παρόμοιες με εκδηλώσεις νοσημάτων αυτοάνοσης αιτιολογίας, σε αντίθεση με τα τελευταία δεν παρατηρείται παραγωγή αυτοαντισωμάτων σε αυξημένους τίτλους ή αντιγονοειδικά Τ λεμφοκύτταρα. Πρόσφατα, έγινε κατανοητό ότι οι μεταλλάξεις στα συστήματα αντίληψης που το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα χρησιμοποιεί για τη βαθμονόμηση του κινδύνου, μπορεί να οδηγήσει σε κληρονομική ασθένεια. Ένας σημαντικός αισθητήρας αυτού είναι τα *φλεγμονώματα*, μια ενδοκυτταροπλασματική δομή που συναρμολογείται από αρκετές πρωτεΐνες όταν το κύτταρο εντοπίζει κάποιο κίνδυνο. Οι υπομονάδες του φλεγμονώματος ενώνονται και ενεργοποιούν ένα ένζυμο που στη συνέχεια απελευθερώνει κυτοκίνες, που προάγουν την φλεγμονή. Μόλις κυκλοφορήσουν, αυτές οι κυτοκίνες μπορούν να προκαλέσουν ασθένεια και πυρετό.⁽⁹⁾

Η ενεργοποίηση του φλεγμονώματος πυροδοτείται από αλλαγές στο περιβάλλον που προκαλούν τη συγκέντρωση των υπομονάδων. Η ασθένεια της ουρικής αρθρίτιδας για παράδειγμα, η οποία ακολουθεί την εναπόθεση κρυστάλλων σε μικρές αρθρώσεις, όπως το

δάκτυλο, εξαρτάται από τη φλεγμονώδη ενεργοποίηση από αυτούς τους κρυστάλλους, που οδηγούν σε φλεγμονή. Οι κληρονομικές ασθένειες προκύπτουν ως αποτέλεσμα αύξησης της λειτουργίας των μεταλλάξεων σε μέρος των μηχανών φλεγμονής που οδηγούν σε αυθόρμητη δημιουργία ή δημιουργία μετά από ήπιες περιβαλλοντικές αλλαγές όπως η έκθεση στο κρύο. Ορισμένες από αυτές τις μεταλλάξεις είναι συμβατές με ένα σχετικά κανονικό προσδόκιμο ζωής, και έχουν πιθανότητα 50:50 να μεταφερθούν στους απογόνους του γονέα που έχει προσβληθεί. Άλλες σχετικές ασθένειες είναι πολύ πιο σοβαρές. Αν και η υποκείμενη αιτία μπορεί να είναι μια μοριακή μετάλλαξη που είναι μέρος του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος, η μεγάλης κλίμακας και επίμονη φλεγμονή μπορεί, με την πάροδο του χρόνου, να οδηγήσει και στην ανάπτυξη αυτοανοσίας.⁽⁹⁾

Αυτοανοσία

Η αυτοάνοση ασθένεια εμφανίζεται όταν το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα προκαλεί επίθεση εναντίον υγιούς ιστού. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι η αντίσταση σε λοιμώξεις και η ευαισθησία σε αυτοάνοσα νοσήματα συνδέονται στενά. Άτομα με «ισχυρότερο» ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο αντιδρά επιθετικά σε κάποια λοίμωξη, είναι επίσης το ίδιο πιθανό να αναπτύξει αυτοάνοση ασθένεια. Αυτό είναι ένα άλλο παράδειγμα της λεπτής ισορροπίας του ανοσοποιητικού συστήματος μεταξύ της απόκρισης στο ασφαλές ή στο επικίνδυνο περιβάλλον.⁽⁹⁻¹⁰⁾

Όπως με όλες τις άλλες προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις, το αντιγόνο είναι αυτό που καθορίζει το είδος της νόσου. Αυτό σημαίνει ότι ορισμένες αυτοάνοσες ασθένειες επηρεάζουν διάφορα και διαφορετικά όργανα, όπως συμβαίνει στην περίπτωση του συστηματικού ερυθρηματώδη λύκου, όπου οι στόχοι είναι κοινά συστατικά του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος, ενώ άλλες αυτοάνοσες ασθένειες επηρεάζουν ένα μόνο όργανο, για παράδειγμα ο εγκέφαλος στη νόσο της σκλήρυνσης κατά πλάκας (όπου οι στόχοι είναι πρωτεΐνες που βρίσκονται μόνο στον εγκέφαλο). Οι πρώιμες θεωρίες της αυτοανοσίας υποστήριζαν ότι προέκυψε λόγω της διαφυγής από τον θύμο αδένες τυχαίων Τ-κυττάρων που μπορούσαν να δρουν ως αυτοαντιγόνα. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι όλα τα άτομα διαθέτουν ενδεχομένως επικίνδυνα Τ-κύτταρα και το βασικό ερώτημα δεν είναι πώς ξεφεύγουν από τον θύμο αδένες, αλλά πώς ενεργοποιούνται σε μια κατάσταση που προκαλεί ασθένειες.⁽⁹⁻¹⁰⁾

Υπάρχουν δύο καταστάσεις στις οποίες έχει αποδειχθεί ότι συμβαίνει αυτό. Το πρώτο είναι ότι ακολουθεί μια ξαφνική αλλαγή σε έναν ιστό. Αυτό μπορεί να είναι μια μόλυνση που μπορεί να σκοτώσει κύτταρα ή ένα ατύχημα που προκαλεί τοπικές βλάβες. Αυτή η βλάβη ιστού απελευθερώνει σήματα που ενεργοποιούν μια ανοσοαπόκριση ενάντια στον εαυτό της. Αυτό συνήθως περιορίζεται από την αναστολή της ανατροφοδότησης, αλλά, όταν δεν γίνει κάτι τέτοιο, μπορεί να ακολουθήσει αυτοάνοση ασθένεια. Το δεύτερο είναι όταν τα αντιγόνα που προέρχονται από τον ιστό και εκείνα που παράγονται από μια μόλυνση είναι παρόμοια και ο ξενιστής έχει ένα σύμπλοκο υποδοχέων T-λεμφοκυττάρων (TCR) που μπορεί να αναγνωρίσει και τα δύο. Εάν τα T-κύτταρα ενεργοποιηθούν και επεκταθούν, η διάκριση μεταξύ της λοίμωξης και του ιστού αποτυγχάνει και τα φυσιολογικά αντιγόνα ιστού προκαλούν μια συνεχιζόμενη ανοσοαπόκριση.⁽⁹⁾

2.4 Αίτια-Παράγοντες

Οι αυτοάνοσες ασθένειες είναι χρόνιες και πολυπαραγοντικές, ακόμα κ σήμερα δεν υπάρχει κάποια σαφής αιτία από τον οποίο εκδηλώνονται. Τρία είναι τα βασικά στοιχεία που συνεισφέρουν στην ανάπτυξη αυτοάνοσης ασθένειας, οι γενετικοί παράγοντες, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες και η απορύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η γενετική ευαισθησία προέρχεται από ένα συνδυασμό γονιδίων που μπορεί να περιλαμβάνουν γονίδια που κωδικοποιούν έμφυτες και προσαρμοστικές ανοσολογικές πρωτεΐνες λευκοκυτταρικού αντιγόνου (HLA) και επηρεάζουν άμεσα ή έμμεσα τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Επίσης η παραγωγή αυτοαντισωμάτων μόνο, δεν θα έχει πάντα ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη της νόσου, αλλά και η παραγωγή αυτοαντιγόνου και η επακόλουθη αυξημένη ανοσοαπόκριση είναι απαραίτητες προϋποθέσεις.⁽¹¹⁾

Επιπλέον, οι φυσιολογικές πρωτεΐνες του σώματος μπορούν να εκδηλώσουν αλλαγές στην λειτουργία τους όταν συνδυάζονται με φάρμακα ή με χημικές ουσίες του περιβάλλοντος, αυτό έχει ως αποτέλεσμα την επίθεση του ανοσοποιητικού συστήματος στα κύτταρα που φέρουν την πρωτεΐνη που τώρα είναι ξένη.⁽⁷⁾

Επίσης, υπάρχει πιθανότητα μετά από κάποια ιογενή νόσο, να υπάρξει μεγάλη καταστροφή κυττάρων που είχαν προσβληθεί από τον ιό, ώστε αυτό να έχει ως αποτέλεσμα να προκύψει νόσος. Αυτό προκύπτει γιατί στα παθογόνα αυτά, τα αντιγόνα είναι παρόμοια

όσον αφορά την δομή με ορισμένες πρωτεΐνες του οργανισμού. Με αποτέλεσμα τα αντισώματα ή τα T κυτταροτοξικά κύτταρα που θα παραχθούν εναντίον αυτών των παθογόνων, να μπορούν να επιτεθούν και εναντίον των ίδιων του των κυττάρων του οργανισμού που φέρουν παρόμοιες πρωτεΐνες.⁽⁷⁾

2.5 Επιδημιολογικά στοιχεία

Οι αυτοάνοσες ασθένειες θεωρούνται γενικά ως σχετικά ασυνήθιστες, αλλά οι επιπτώσεις τους στη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα είναι σημαντικές. Ο συνολικός επιπολασμός των αυτοάνοσων νοσημάτων είναι περίπου 3-5% στο γενικό πληθυσμό⁽¹²⁻¹⁴⁾ με βάση κάποιες μελέτες, ωστόσο άλλες επιδημιολογικές έρευνες δείχνουν διαφορετικά ποσοστά, μεταξύ του 4,5%⁽¹⁶⁾ και 9,4%⁽¹⁵⁾. Η απόκλιση των ποσοστών αυτών δείχνει ότι ο επιπολασμός των αυτοάνοσων νοσημάτων είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, οι ασθένειες παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία στις διάφορες μελέτες χωρίς να υπάρχει μια οριστική λίστα σε όλες τις αυτοάνοσες ασθένειες.

Πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι 23,5 εκατομμύρια άτομα πλήττονται από αυτοάνοσο νόσημα στις ΗΠΑ (βάσει 24 αυτοάνοσων ασθενειών). Ωστόσο, η Αμερικανική Ένωση Αυτοάνοσων Ασθενειών (λαμβάνοντας υπόψη όλες τις αυτοάνοσες ασθένειες) ότι υπάρχουν μέχρι 50 εκατομμύρια άνθρωποι στις ΗΠΑ που επλήγησαν από αυτοάνοση νόσο. Τα άτομα με αυτοάνοσες ασθένειες έχουν μια σχετική αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας και οι αυτοάνοσες ασθένειες συγκαταλέγονται μεταξύ των 10 κύριων αιτιών θανάτου (κάτω των 65 ετών) και της αναπηρίας για τις γυναίκες στις ΗΠΑ. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA), μια χρόνια, συστηματική, φλεγμονώδης διαταραχή με παγκόσμιο επιπολασμό 0,5-1%, αποτελεί μέρος μιας ετερογενούς ομάδας 80-100 γνωστών αυτοάνοσων ασθενειών.⁽¹⁷⁻¹⁸⁾

2.6 Αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα και διάφοροι τύποι αρθρίτιδας

Εκατομμύρια άνθρωποι ανά τον κόσμο πάσχουν από κάποιου είδους ρευματισμού ή κάποιας άλλης μορφής αρθρίτιδας. Υπάρχουν πολλοί τύποι αρθρίτιδας και άλλων ρευματικών παθήσεων, που σε ορισμένες περιπτώσεις όταν εμφανίζεται αρθρίτιδα μπορεί να

επηρεαστούν και άλλα όργανα, όπως τα μάτια, η καρδιά ή το δέρμα, σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο για Αρθρίτιδα και Μυοσκελετικών και Δερματικών Νοσημάτων, όπως:

1. Η οστεοαρθρίτιδα είναι ο πιο κοινός τύπος αρθρίτιδας. Βλάπτει τον χόνδρο και τα οστά.
2. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα εμφανίζεται όταν το σώμα προσβάλλει την επένδυση της άρθρωσης. Τα χέρια και τα πόδια επηρεάζονται κυρίως.
3. Η ουρική αρθρίτιδα είναι ένας τύπος αρθρίτιδας που προκαλείται από κρυστάλλους που σχηματίζονται στις αρθρώσεις, συνήθως ξεκινώντας από το μεγάλο δάκτυλο του ποδιού.
4. Η λοιμώδης αρθρίτιδα προκαλείται από βακτήρια ή ιούς.
5. Η νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα είναι η πιο κοινή μορφή αρθρίτιδας στην παιδική ηλικία
6. Οι σπονδυλοαρθροπάθειες επηρεάζουν συνήθως τη σπονδυλική στήλη. Υπάρχουν μερικές μορφές:
 - 6.1.1 Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα μπορεί επίσης να επηρεάσει τους γοφούς, τους ώμους και τα γόνατα.
 - 6.1.2 Η αντιδραστική αρθρίτιδα προκαλείται από ουρολοίμωξη ή από λοίμωξη του εντέρου.
 - 6.1.3 Η ψωριασική αρθρίτιδα εμφανίζεται σε μερικούς ασθενείς με δερματική διαταραχή, ψωρίαση .
7. Η θυλακίτιδα συμβαίνει όταν μικρά, γεμάτα με υγρό σάκοι στην άρθρωση γίνονται πρησμένα.
8. Η ινομυαλγία προκαλεί πόνο στους μυς και τρυφερά σημεία στο σώμα που είναι επώδυνα όταν ωθούνται.
9. Η ρευματική πολυμυαλγία επηρεάζει πολλές από τις δομές γύρω από την άρθρωση.
10. Η πολυμυοσίτιδα προκαλεί μυϊκή διόγκωση και αδυναμία.
11. Το σκληρόδερμα προκαλεί την παχυσαρκία του δέρματος, των αιμοφόρων αγγείων και των αρθρώσεων. Η ασθένεια επηρεάζει μερικές φορές και τους πνεύμονες και τους νεφρούς.
12. Συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος, οίδημα και βλάβη των αρθρώσεων, του δέρματος, των νεφρών, της καρδιάς, των πνευμόνων, των αιμοφόρων αγγείων και του εγκεφάλου.
13. Η τενοντίτιδα προκαλεί οίδημα των ιστών που συνδέουν το μυ με τα οστά.

2.7 Μεταδοτικότητα – Κληρονομικότητα

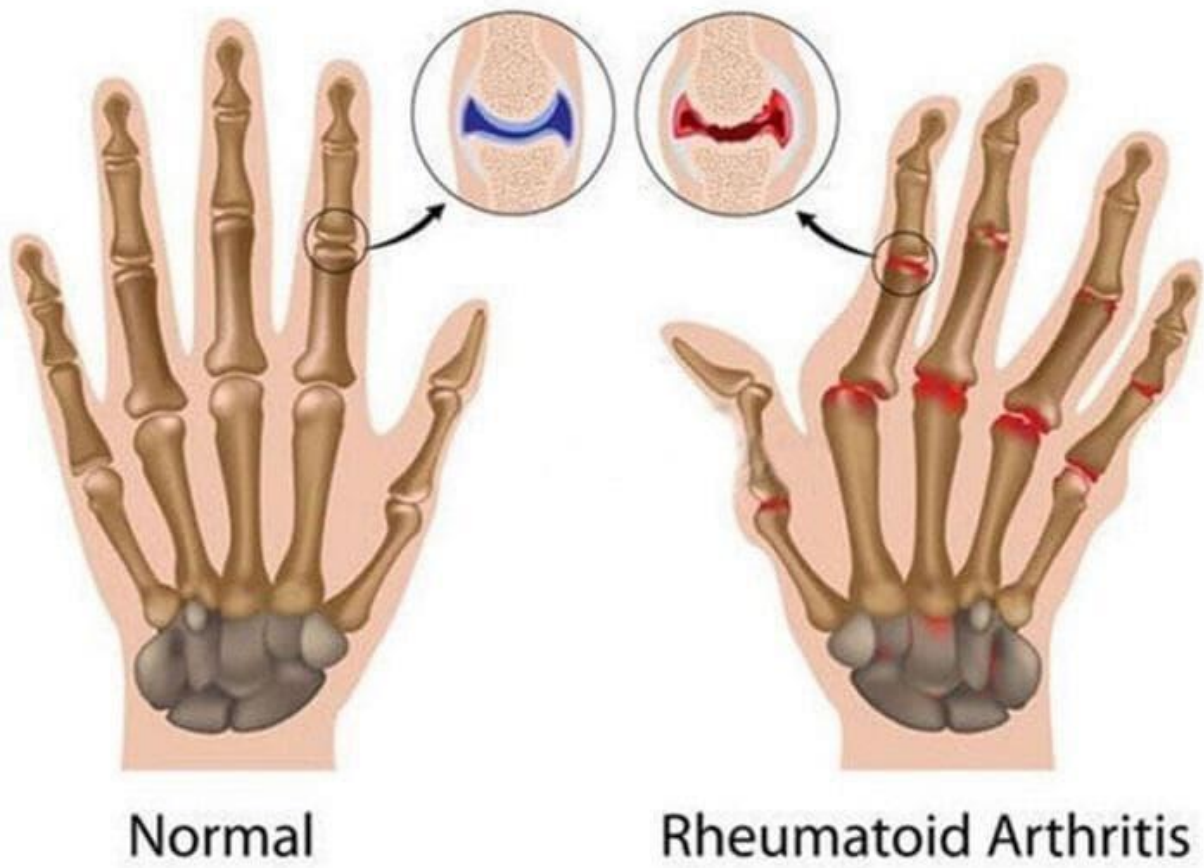
Ακόμα και σήμερα η γνώσεις για την εκδήλωση κ την μετάδοση των αυτοάνοσων ασθενειών δεν είναι πολλές, αυτό συμβαίνει διότι δεν υπάρχει σαφής παράγοντας για τη εκδήλωση αυτών. Οι γενετικοί κίνδυνοι των αλληλόμορφων γονιδίων μπορεί να εξαρτώνται από παράγοντες όπως η ηλικία, το περιβάλλον και το στάδιο της νόσου, για να επηρεάσουν τον κίνδυνο ασθένειας. Η ανακάλυψη αυτών των σχέσεων θα βελτιώσει σημαντικά την κατανόηση της παθογένειας της αυτοάνοσης ασθένεια.

Η οικογενειακή προδιάθεση ως προς την αυτοανοσία οφείλεται εν μέρει σε γενετικούς παράγοντες. Μελέτες έχουν διευρύνει σημαντικά την κατανόησή για τη σύνθετη γενετικής αρχιτεκτονικής που αποτελεί τη βάση της αυτοάνοσης ασθένειας. Η επιστημονική πρόοδος και οι μελέτες μεγάλων ομάδων ασθενών οδήγησαν σε ταχεία πρόοδο στον τομέα, η οποία δεν φαίνεται να επιβραδύνεται. Οι μελέτες που περιλαμβάνουν πολλά προγονικά υπόβαθρα έχουν δείξει διαφορές στους παράγοντες κινδύνου μεταξύ τους , καθώς και κάποιες ομοιότητες⁽¹⁹⁻²¹⁾. Από τις συγκεκριμένες μελέτες βγαίνει το συμπέρασμα ότι, υπάρχει ευαισθησία για την εκδήλωση αυτοάνοσης νόσου ανεξάρτητα από τον τόπο που ζει κάποιος και την εθνικότητα του, και επίσης υπάρχει συσχέτιση ορισμένων γονιδίων με την ανάπτυξη κάποιας αυτοάνοσης νόσου.

Επίσης, οι γενετικές μελέτες που εξετάζουν τους υποφαινότυπους σε αυτοάνοσες ασθένειες έχουν απεικονίσει την ιδέα της βιολογικής ποικιλομορφίας μέσα σε μια περίπλοκη κατάσταση, ότι διαφορετικά άτομα με δεδομένη κατάσταση έχουν διαφορετικούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου και ορισμένες κλινικές διαφορές μεταξύ των ασθενών σχετίζονται πιθανότατα με αυτό⁽²²⁻²⁴⁾. Με αυτούς τους τρόπους, η κατανόηση της γενετικής βάσης της ασθένειας παρέχει μερικά εργαλεία που θα μπορούσαν τελικά να είναι χρήσιμα στην ανάπτυξη πιο εξατομικευμένων διαγνωστικών και θεραπευτικών στρατηγικών, επιτρέποντας την εξατομικευμένη ιατρική.

Οι πρόοδοι στην κατανόηση της ανοσολογικής και μοριακής βάσης των αυτοάνοσων ασθενειών έχουν κάνει τη γονιδιακή θεραπεία μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση για τη θεραπεία των ασθενών που έχουν προσβληθεί. Η γονιδιακή θεραπεία για αυτοάνοσες ασθένειες στοχεύει στη ρύθμιση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτοκινών ή μορίων και στην διήθηση των λεμφοκυττάρων στις πραγματοποιούμενες θέσεις μέσω επιτυχούς απελευθέρωσης και έκφρασης θεραπευτικών γονιδίων σε κατάλληλα κύτταρα. Ο τελικός στόχος της γονιδιακής θεραπείας είναι να αποκατασταθεί και να διατηρηθεί η ανοσολογική ανοχή στα αυτοαντιγόνα και να βελτιωθούν οι κλινικές εκβάσεις για τους ασθενείς⁽²⁵⁾

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3
ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ



3.1 Γενικά – Ορισμός

Η ετυμολογία της ρευματοειδής αρθρίτιδας προέρχεται από την αρχαία ελληνική λέξη “ρεύμα” που σημαίνει στα νέα ελληνικά “ροή”. Στην αρχαιότητα χρησιμοποιούσαν την λέξη αυτή για να περιγράψουν την φλεγμονή στις αρθρώσεις που μοιάζει με ρευματικό πυρετό. Το “ρεύμα” είναι η υδαρής απόρριψη που ενδεχομένως να αναφέρεται στο γεγονός ότι οι αρθρώσεις είναι πρησμένες ή ότι η ασθένεια μπορεί να επιδεινωθεί από τον υγρό καιρό, όπως φαίνεται στο τμήμα εκείνο της Ιπποκρατικής συλλογής που ονομάζεται «Επί των περιοχών του ανθρωπίνου σώματος».⁽²⁶⁾

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα χαρακτηρίζεται από αυτοαντισώματα έναντι της ανοσοσφαιρίνης G (IgG · δηλαδή, ρευματοειδής παράγοντας (RF)) και κιτροτριλωμένες πρωτεΐνες (δηλαδή, αντισώματα αντι-κιτρουλιωμένης πρωτεΐνης (ACPAs)). Εάν δεν αντιμετωπιστεί επαρκώς, η ΡΑ μπορεί να οδηγήσει σε συσσωρευμένη βλάβης στις αρθρώσεις και μη αναστρέψιμη αναπηρία. Η ΡΑ είναι μια ετερογενής ασθένεια, με ποικίλη κλινική παρουσίαση και παθογενετικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται μεταξύ ατόμων με την ίδια επίσημη διάγνωση ή σε διαφορετικά στάδια της νόσου. Πράγματι, παρόλο που τα αυτοαντισώματα είναι ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της ΡΑ (οροθετική ΡΑ), ορισμένα άτομα είναι αρνητικά για αυτά τα αυτοαντισώματα (οροαρνητική ΡΑ). Η ασθένεια είναι περίπλοκη και περιλαμβάνει περιβαλλοντικούς παράγοντες που προκαλούν ασθένεια σε γενετικά ευπαθή άτομα⁽²⁷⁾

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν διάφοροι ορισμοί για την ρευματοειδή αρθρίτιδα, με μικρές διαφορές μεταξύ τους. Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο για Αρθρίτιδα και Μυοσκελετικών και Δερματικών Νοσημάτων «ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA) είναι μια φλεγμονώδης ασθένεια που προκαλεί πόνο, πρήξιμο, δυσκαμψία και απώλεια λειτουργίας στις αρθρώσεις. Εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο συνήθως υπερασπίζεται το σώμα από τους εισβολείς οργανισμούς, στρέφει την επίθεσή του κατά της μεμβράνης που καλύπτει τις αρθρώσεις.»⁽²⁸⁾

Επίσης ένας ακόμα πιο σύγχρονος ορισμός για την ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι « Η Ρευματοειδής Αρθρίτιδα ορίζεται ως η χρόνια, συστηματική, φλεγμονώδης πολύ συστηματική, αυτοάνοση νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από επίμονη φλεγμονώδη θυλακίτιδα που προσβάλλει συνήθως τις περιφερικές αρθρώσεις με συμμετρική κατανομή.»^(29,30)

Παρά τις μικρές διαφορές που διαπιστώνονται στους ορισμούς για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα υπάρχουν κοινά χαρακτηριστικά που κάνουν την νόσο αυτή αρκετά οδυνηρή για

τον πάσχοντα. Καθώς τα χαρακτηριστικά της νόσου αυτής είναι ο χρόνιος πόνος, φλεγμονή στις αρθρώσεις που επηρεάζει το περίβλημα των αρθρώσεων. Η νόσος αυτή δεν επηρεάζει μια άρθρωση άλλα χαρακτηριστικό της είναι η συμμετρική πολυαρθρίτιδα.

3.2 Ιστορικά Στοιχεία

Η πρώτη περιγραφή της ρευματοειδή αρθρίτιδας που αναγνωρίζεται από τη σύγχρονη ιατρική βρίσκεται στη διατριβή του Augustin Jacob Landré-Beauvais από το έτος 1800. Ο Landré-Beauvais ήταν μόνο 28 ετών και κάτοικος ιατρός στο άσυλο Salpêtrière στη Γαλλία, όταν διαπίστωσε πρώτα τα συμπτώματα και σημάδια αυτού που γνωρίζουμε τώρα ως RA. Έχει εξετάσει και θεραπεύσει μια χούφτα ασθενείς με σοβαρό πόνο στις αρθρώσεις που δεν μπορούσαν να εξηγηθούν από άλλες γνωστές παθήσεις εκείνης της εποχής (όπως ρευματισμοί ή οστεοαρθρίτιδα).⁽³¹⁾ Σε αντίθεση με την ουρική αρθρίτιδα, η κατάσταση αυτή επηρέασε κυρίως τις φτωχές ομάδες, τους άνδρες, και είχαν προηγουμένως αγνοηθεί από άλλους γιατρούς που συνήθως επέλεγαν να θεραπεύσουν πιο εύπορους ασθενείς.⁽³²⁾ Υποθέτει ότι αυτοί οι ασθενείς υπέφεραν από μια προηγούμενη μη χαρακτηρισμένη κατάσταση, την οποία ονόμασε Goutte Asthenique Primitive ή «πρωτογενής ασθενική ουρική αρθρίτιδα». Αν και η ταξινόμηση της PA ως συγγενής ουρικής αρθρίτιδας ήταν ανακριβής, η διατριβή της ενθάρρυνε άλλους ερευνητές στον τομέα των διαταραχών των οστών και των αρθρώσεων να μελετήσουν περαιτέρω την ασθένεια αυτή.

Ο επόμενος σημαντικός συνεργάτης στη μελέτη της PA ήταν ο Alfred Garrod, ένας αγγλικός γιατρός στα μέσα έως τα τέλη του 19ου αιώνα.⁽³³⁻³⁵⁾ Ο Alfred Garrod ήταν ο πρώτος που διέκρινε την ουρική αρθρίτιδα από άλλες αρθριτικές καταστάσεις. Βρήκε περίσσεια ουρικού οξέος στο αίμα των ασθενών που πάσχουν από ουρική αρθρίτιδα αλλά όχι στο αίμα των ασθενών με άλλες μορφές αρθρίτιδας.^(33,35) Το 1859 ο Alfred Garrod έγραψε την πραγματεία του για τη φύση της ουρικής αρθρίτιδας και της ρευματικής ουρικής αρθρίτιδας, περιγράφει αυτές τις παρατηρήσεις. Αυτό το έργο διαφοροποίησε την αρθρίτιδα από την ουρική αρθρίτιδα και επίσης χαρακτήρισε την PA ως διακριτή κατάσταση, την οποία ανέφερε ως "Ρευματική ουρική αρθρίτιδα". Οι ανακαλύψεις του Alfred Garrod έθεσαν τις βάσεις για την έρευνα σχετικά με την αιτιολογία της PA (Ρευματική ουρική αρθρίτιδα). Εάν η κατάσταση αυτή μπορεί να διαφοροποιηθεί από την ουρική αρθρίτιδα και από άλλες μορφές αρθρίτιδας, τότε πρέπει να υπάρχει ξεχωριστή αιτιολογία.

Ο Archibald Garrod, ο τέταρτος γιος του Alfred Garrod, διεξήγαγε επίσης έρευνα για την RA. Το 1890 συντάσσει την εκτενή έκθεση για τους ρευματισμούς και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Σε αυτό το βιβλίο δημιούργησε τον όρο "Ρευματοειδής αρθρίτιδα" για να αναφερθεί στην ασθένεια που ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά από τον Landré-Beauvais και αργότερα αναφερόταν ως «Ρευματική ουρική αρθρίτιδα» από τον πατέρα του. Στα ενενήντα χρόνια που πέρασαν από την ανακάλυψή του, χρησιμοποιήθηκαν περισσότερες από δώδεκα όροι για να περιγράψουμε την ίδια ασθένεια. Ο Archibald Garrod επέλεξε τη "Ρευματοειδή Αρθρίτιδα" επειδή περιέγραψε με μεγαλύτερη ακρίβεια τη δράση της νόσου στο ανθρώπινο σώμα. Επιπλέον, η διατριβή του εμβάθυνε την ιστορία της RA.⁽³⁶⁾ Ο Archibald Garrod έγραψε:

...όταν περιγράφονται για πρώτη φορά οι αδιαφοροποίητες νοσηρές καταστάσεις, οι χαρακτήρες των οποίων είναι τόσο εντυπωσιακοί που φαίνεται ότι είναι σχεδόν αδύνατο να παραβλεφθούν από καιρό, συχνά υποδηλώνεται ότι η ασθένεια είναι μια πρόσφατη εξέλιξη, μια νέα ασθένεια που οφείλει την προέλευσή της σε κάποιες μεταβολή των συνθηκών ζωής ... στην περίπτωση της νόσου που πρέπει τώρα να εξεταστεί, δεν υπάρχει περιθώριο για τέτοιου είδους προτάσεις, διότι τα στοιχεία της αρχαιότητάς προέρχεται όχι από απλές γραπτές περιγραφές αλλά από τις αποτυπώσεις που έχει αφήσει στα οστά των θυμάτων της ...

Τα οστά που αναφέρεται είναι αρχαία σκελετικά ευρήματα από όλο τον κόσμο. Συζητά τα οστά που ανακαλύφθηκαν στα ερείπια της Πομπηίας, σκελετοί που βρέθηκαν σε ένα νεκροταφείο στην Πομερανία (κοντά στα σύνορα της Πολωνίας και της Γερμανίας), οστά από την αρχαία Αίγυπτο και ακόμη και τα ερείπια ενός Νορβηγού Βίκινγκ που βρέθηκε στο πολεμικό του πλοίο, παρουσιάζουν σκελετικές βλάβες ενδεικτικές της RA.⁽³⁶⁾ Δυστυχώς, το βιβλίο του Archibald Garrod αναφέρει μόνο αυτούς τους ισχυρισμούς και δεν αναπτύσσει τα συγκεκριμένα αποδεικτικά στοιχεία. Με βάση τους παλαιοπαθολογικούς ισχυρισμούς του, ο Archibald Garrod πρότεινε ότι η RA δεν ήταν ασθένεια της σύγχρονης εποχής, αλλά ήταν παρούσα και προβληματική για τους προγόνους μας. Η διατριβή του χρησιμεύει ως η ραχοκοκαλιά της αρχαίας σχολής σκέψης σχετικά με την αιτιολογία της RA.

Τον 20ο αιώνα ο Αμερικανός γιατρός Charles Short αμφισβήτησε τους παλαιοπαθολογικούς ισχυρισμούς του Archibald Garrod και προσπάθησε να δυσφημίσει την υπόθεση της *Αρχαίας Προέλευσης* όπως παρουσιάστηκε από τον Archibald Garrod στην διατριβή του. Με την εξέταση των αρχικών παλαιοντολογικών ευρημάτων που αναφέρθηκαν από την διατριβή του Archibald Garrod, ο Short αναγνώρισε ότι οι διαγνώσεις της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της οστεοαρθρίτιδας και της ουρικής αρθρίτιδας επιβεβαιώθηκαν όλα στα σκελετικά δείγματα. Από την άλλη πλευρά, δεν βρήκε μια οριστική

διάγνωση της ΡΑ, αλλά μάλλον μόνο ισχυρισμούς της ΡΑ που θεωρούσε μη πειστικές. Υποστηρίζοντας ότι οι ιδέες του Archibald Garrod ήταν ψευδείς, λόγω της έλλειψης αποδεικτικών στοιχείων που να δείχνουν κάτι διαφορετικό, η ΡΑ ήταν στην πραγματικότητα μια ασθένεια σύγχρονης προέλευσης.⁽³⁷⁾ Αν και άλλοι είχαν κάνει παρόμοιες εικασίες στο παρελθόν, το έργο του Short ήταν το πιο συχνά πιστωμένο ως βάση της οπτικής γωνίας της πρόσφατης αρχής της ΡΑ. Η συζήτηση για την Αρχαία Προέλευση εναντίον της Πρόσφατης Προέλευσης εξακολουθεί να υφίσταται ακόμη και σήμερα, καθώς και οι δύο πλευρές, συνεχίζουν να αναπτύσσουν στοιχεία που υποστηρίζουν τους ισχυρισμούς τους.

3.3 Αίτια – Παράγοντες

Όπως συμβαίνει κ με τις περισσότερες αυτοάνοσες ασθένειες και η ρευματοειδής αρθρίτιδα δεν έχει σαφή αιτιολογία και είναι πολυπαραγοντική. Ωστόσο υπάρχουν κάποιοι παράγοντες που έχουν συνδεθεί στενά με την εκδήλωση της νόσου αυτής, οι οποίοι διακρίνονται σε δύο κατηγορίες τους τροποποιήσιμους και στους μη τροποποιήσιμους⁽³⁸⁾:

Τροποποιήσιμοι:

1. Κάπνισμα,
2. Πρόωρη έμμηνος ρήση,
3. Ασταθής έμμηνος κύκλος,
4. Άγχος και στρες
5. Λοιμώξεις,
6. Κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων κόκκινου κρέατος και νατρίου,
7. Κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων καφέ,
8. Παχυσαρκία
9. Χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης D

Μη – Τροποποιήσιμοι:

1. Φύλο,
2. Ηλικία,
3. Γενετικοί παράγοντες,
4. Κληρονομικότητα

Όλο και περισσότερο οι γενετικοί παράγοντες συσχετίζονται με την ρευματοειδή αρθρίτιδα, ενώ το κάπνισμα ή κάποιος στρεσογόνος παράγοντας είναι οι σημαντικότεροι περιβαλλοντολογικοί παράγοντες ενεργοποίησης της νόσου. Μπορεί οι λοιμώξεις να συσχετίζονται με την εκδήλωση μιας αυτοάνοσης νόσου, δεν έχει όμως εντοπιστεί κάποιος παθογόνος παράγοντας, συσχετιζόμενος με την εκδήλωση της ρευματοειδής αρθρίτιδας⁽³⁸⁾.

Στους παράγοντες κινδύνου της νόσου, περιλαμβάνονται η μεγάλη ηλικία και το οικογενειακό ιστορικό (κληρονομικότητα), όμως η συχνότητα εμφάνισης είναι πολύ μεγαλύτερη στο γυναικείο πληθυσμό και στους καπνιστές. Σύμφωνα με έρευνες ο σχετικός παράγοντας κινδύνου για τους καπνιστές [RR] είναι 1.4, ενώ αυξάνεται στο 2.2 για εκείνους που καπνίζουν περισσότερα των 40 πακέτων ανά έτος⁽³⁸⁾.

Αρκετοί παράγοντες έχουν υποδείξει έντονα ότι η γενετική επηρεάζει σημαντικά την ανάπτυξη της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν τη γενική αύξηση του επιπολασμού της ρευματοειδούς αρθρίτιδας στις οικογένειες, οδηγώντας σε εκτιμήσεις της οικογενειακής συμβολής του κινδύνου στην νόσο, σε ποσοστό περίπου 40-50%, με τους μεγαλύτερους κινδύνους που παρατηρούνται σε συγγενείς πρώτου βαθμού⁽³⁹⁾. Επιπλέον, γενετικοί παράγοντες της νόσου σχετίζονται με αύξηση του επιπολασμού της νόσου σε ορισμένες φυλετικές ομάδες, όπως οι Βορειοαμερικανικοί ιθαγενείς, οι οποίοι εμφανίζουν ποσοστά επικράτησης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας 5-7%⁽⁴⁰⁾.

Ο ισχυρότερος από τους γενετικούς παράγοντες κινδύνου είναι ένα σύνολο αλληλόμορφων γονιδίων στο Κύριο Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας (MHC) που κωδικοποιούν αλληλουχίες αμινοξέων που έχουν δομικές ομοιότητες στην αυλάκωσή τους, που δεσμεύουν το πεπτίδιο του Ανθρώπινου Λευκοκυττάρου Αντιγόνου (HLA) και ονομάζονται «κοινή επιτομή», ή SE⁽⁴¹⁾. Ως ομάδα, τα αλληλόμορφα SE πιστεύεται ότι συμβάλλουν έως και στο 40% του γενετικού κινδύνου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αν και άλλες μελέτες δείχνουν λιγότερη συμβολή⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Συγκεκριμένα, υπάρχουν πολλά αλληλόμορφα που θεωρούνται ότι περιέχουν το SE, με πολλά από αυτά τα αλληλόμορφα να βρίσκονται στην περιοχή HLADRB1. Ωστόσο, το σύστημα ονοματολογίας και ταξινόμησης για τη SE έχει υποβληθεί σε αναθεώρηση που ισχύει μέχρι σήμερα, με το νέο σύστημα να βασίζεται στη σημασία των αμινοξέων στις θέσεις 70 και 71 που προσδίδουν κινδύνου για την εκδήλωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας^(43,44). Ως εκ τούτου, οι νέες ομάδες χωρίζουν τα αλληλόμορφα γονίδια SE κινδύνου σε πέντε ομάδες: S1, S2, S3P, S3D και X. Τα S2 και S3P θεωρούνται υψηλού κινδύνου για RA και οι άλλες ομάδες χαμηλότερο κίνδυνο.

Πολλοί άλλοι γενετικοί παράγοντες έχουν επίσης συσχετιστεί με την ρευματοειδή αρθρίτιδα, με μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ολόκληρο το γονιδίωμα, εντοπίζουν περισσότερους από 100 τύπους που σχετίζονται με την συγκεκριμένη νόσο και που συνολικά μπορεί να εξηγήσουν περίπου το 5% της γενετικής σχέσης που έχει το γονιδίωμα με την ρευματοειδή αρθρίτιδα^(39, 40, 45, 46). Είναι σημαντικό, ωστόσο, ότι οι περισσότερες από αυτές τις θέσεις έχουν χαμηλά επίπεδα δράσης, με αναλογίες αποδόσεων τυπικά μικρότερες από 2 και συχνά μικρότερες από 1,5, και με μεταβλητότητα^(46,47). Ένας από τους ισχυρότερους

συσχετισμούς είναι με έναν πολυμορφισμό στο γονίδιο PTPN22 που πιστεύεται ότι οδηγεί σε ανοσολογική ενεργοποίηση των T κυττάρων, καθώς και άλλων κυττάρων⁽⁴⁸⁾. Πρόσφατες μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι αυτός ο πολυμορφισμός μπορεί επίσης να οδηγήσει σε υπερκιτροματοποίηση, δηλαδή τη μετατροπή του αμινοξέος αργινίνη (AIDs) σε αμινοξύ κιτρολίνη, λόγω αλλαγών των αλληλεπιδράσεων PTPN22 με την πεπτιδυλαργινίνη δεϊμινάση (PAD), ένα ένζυμο υπεύθυνο για την κιτρολίωση, αν και είναι άγνωστο εάν αυτή η υπερ-κυτρίωση στοχεύεται από ανοσοαποκρίσεις ή η λειτουργικότητα οδηγεί σε άλλες διαδικασίες που οδηγεί σε αυτοανοσία^(49,450). Υπάρχουν και άλλοι συσχετισμοί με γονίδια που κατηγορούνται για φλεγμονώδεις παθολογίες και εμπλέκονται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (π.χ. CTLA4, STAT4, IL-6, NF-kB) και με γονίδια που σχετίζονται με ένζυμα που θα μπορούσαν να συμμετάσχουν σε αυτοάνοσες αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένων των ενζύμων PAD που μεσολαβούν στην κιτροποίηση⁽⁴⁶⁾.

Παρά την καλύτερη κατανόηση των γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με την ρευματοειδή αρθρίτιδα, δεν είναι ακόμη σαφές ποιος είναι ο λειτουργικός ρόλος που διαδραματίζουν οι περισσότεροι γενετικοί παράγοντες στη συνολική ανάπτυξη της νόσου. Συγκεκριμένα, η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η SE μπορεί να συνεισφέρει στην ρευματοειδή αρθρίτιδα, περιλαμβάνει ένα μοντέλο όπου οι παράγοντες που σχετίζονται με την SE, οδηγούν σε παρουσίαση αντιγόνου κιτρολίνης και επίσης μοντέλα όπου το SE μπορεί να μεταβάλλει την ενδοκυτταρική λειτουργία που συμβάλλει στην αυτοανοσία και τη φλεγμονή⁽⁴²⁾. Επομένως, είναι ασαφές εάν γενετικοί παράγοντες όπως το SE σχετίζονται με την αρχική δημιουργία αυτοαντισωμάτων που προκαλούν την νόσο. Παρ' όλα αυτά, σύγχρονες μελέτες καθώς και παλιότερες μελέτες δείχνουν ότι η SE παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη κλινικά εμφανής αρθρίτιδας και ρευματοειδής αρθρίτιδας^(51,52).

Πολλοί παράγοντες περιβάλλοντος, διατροφής και τρόπου ζωής έχουν συσχετιστεί με την νόσο. Ενώ πολλές από αυτές τις συσχετίσεις παρατηρούνται σε μεμονωμένες μελέτες ή ως αποτελέσματα από πολλές μελέτες, υπάρχουν αρκετοί περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με αυτή, και ο ισχυρότερος από αυτούς είναι η έκθεση στον καπνό. Πολλές μελέτες διαπίστωσαν ότι οι συσχετίσεις μεταξύ του καπνίσματος και της ρευματοειδής αρθρίτιδας είναι μεγαλύτερη από 2, και οι εκτιμήσεις είναι ότι η έκθεση στο κάπνισμα αντιστοιχεί στο περίπου 20-30% του περιβαλλοντικού κινδύνου που σχετίζονται με την ρευματοειδή αρθρίτιδα⁽⁵³⁾. Υπάρχουν πολλά χαρακτηριστικά της σχέσης μεταξύ του καπνίσματος και της ρευματοειδής αρθρίτιδας που θα μπορούσαν να μεσολαβούν στον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου. Το κάπνισμα έχει από καιρό συσχετιστεί με την παρουσία ραδιοσυχνότητας ακόμη και απουσία ρευματοειδής αρθρίτιδας⁽⁵³⁾. Αυτό

υποδηλώνει ότι μπορεί να υπάρχουν βιολογικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών των παραγόντων που οδηγούν στην ανάπτυξη της RA, ή τουλάχιστον στην αυτοανοσία που σχετίζεται με την RA.

Πέρα από την έκθεση στον καπνό, πολλές μελέτες έχουν επίσης καταδείξει τη συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε σκόνη σε χώρο εργασίας και ρευματοειδής αρθρίτιδας⁽⁵⁴⁾. Υπήρξαν επίσης ευρήματα που συνδέουν την αυξημένη έκθεση με εισπνεόμενη σωματιδιακή ρύπανση και τον αυξημένο κίνδυνο για ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ωστόσο, τα ευρήματα ήταν αβέβαια, ίσως εν μέρει λόγω της πολυπλοκότητας της αξιολόγησης της πραγματικής έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση, καθώς και τον υπολογισμό για άλλους παράγοντες, όπως συστατικά που υπάρχουν στις ατμοσφαιρική ρύπανσης που μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με την τοποθεσία. Επιπλέον, αυτά τα ευρήματα επηρεάζονται πιθανώς από αύξηση της χαμηλή κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, ένας υποτιθέμενος παράγοντας κινδύνου για τη νόσο από μόνη της και σε άτομα που εκτίθενται επίσης σε μεγαλύτερες ποσότητες ρύπανσης⁽⁵⁶⁻⁶²⁾.

Διάφοροι διατροφικοί παράγοντες ή άλλοι παράγοντες, όπως συμπληρώματα ή φάρμακα, έχουν επίσης συνδεθεί σε έναν προοδευτικό κίνδυνο για την εκδήλωση της νόσου. Αυτές περιλαμβάνουν χαμηλότερη πρόσληψη βιταμίνης D και αντιοξειδωτικών και υψηλότερη πρόσληψη σακχάρου, νατρίου, κόκκινου κρέατος, πρωτεϊνών και σιδήρου^(63,64). Επιπλέον, σε μια μεγάλης κλίμακας μελέτη νοσηλευτών στις Ηνωμένες Πολιτείες, μια γενικά υγιεινή διατροφή έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο για εκδήλωση ρευματοειδής αρθρίτιδας, αν και δεν εντοπίστηκαν συγκεκριμένοι διαιτητικοί παράγοντες⁽⁶⁵⁾. Επιπλέον, ένα εύρημα που ήταν σχετικά κοινό σε πολλές μελέτες είναι ότι η υψηλότερη πρόσληψη ψαριών καθώς και ωμέγα-3 λιπαρά οξέα έχει συσχετιστεί σταθερά με μειωμένο κίνδυνο για ρευματοειδή αρθρίτιδα σε πολλές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων μελετών όπου συλλέχθηκαν διατροφικά δεδομένα πριν την εκδήλωση της νόσου⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾. Συγκεκριμένα, φάνηκε να υπάρχει μεγαλύτερη προστατευτική επίδραση σε άτομα που ήταν θετικά για τουλάχιστον ένα αλληλόμορφο που περιέχει το SE, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των παραγόντων στη μεσολάβηση του κινδύνου RA⁽⁶⁸⁾. Αυτά τα ευρήματα σε συνδυασμό με κλινικές δοκιμές που γίνεται πρόσληψη λιπαρών οξέων, σχετίζεται με μειωμένη δραστηριότητα ρευματοειδής αρθρίτιδας και υποδηλώνει ότι θα μπορούσε να υπάρχει άμεση προστατευτική σχέση λιπαρών οξέων σε όλο το φάσμα της ανάπτυξης της RA.

Επιπλέον, υγιείς τρόποι ζωής, συμπεριλαμβανομένου του δείκτη χαμηλότερης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και υγιεινότερων διαιτών που ορίζονται διαφορετικά μεταξύ των μελετών,

αλλά γενικά είναι χαμηλά σε ζάχαρη και ζωικά λίπη και υψηλά σε φρούτα, δημητριακά ολικής αλέσεως και λαχανικά, έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο για ΡΑ^(65,67,70). Ωστόσο, αυτές οι σχέσεις είναι περίπλοκες και ορισμένες μελέτες προοπτικής δεν έχουν βρει σημαντική σχέση μεταξύ του καπνίσματος και της μετάβασης από τη θετικότητα του αυτοαντισώματος στην ΡΑ^(52,71). Επιπλέον, η σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και του κινδύνου ΡΑ είναι αντιφατική. Μία μελέτη έδειξε ότι ένας αυξανόμενος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) ήταν προστατευτικός έναντι της ανάπτυξης ΡΑ στους άνδρες, αν και δεν υπήρχε σημαντική σχέση με τον κίνδυνο ΡΑ στις γυναίκες⁽⁷³⁾. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι ο αυξανόμενος ΔΜΣ ήταν ένας παράγοντας κινδύνου για ΡΑ τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, αλλά λιγότερο στις γυναίκες⁽⁷³⁾. Λογική ακούγεται η υπόθεση ότι οι γνωστές συστηματικές μεταβολικές, φλεγμονώδεις και ανοσολογικές επιδράσεις της παχυσαρκίας μπορεί να προδιαθέτουν την αυτοανοσία και την ανάπτυξη της ΡΑ⁽⁷⁴⁾, αυτές όμως οι συγκρουόμενες μελέτες δείχνουν ότι απαιτείται πρόσθετη έρευνα για να κατανοηθεί ο ρόλος μεταξύ παχυσαρκία και ΡΑ, ειδικά καθώς η απώλεια βάρους θα μπορούσε να είναι μια προληπτική παρέμβαση σε άτομα που κινδυνεύουν.

Περίπου τα δύο τρίτα των ατόμων που αναπτύσσουν ΡΑ είναι γυναίκες και ένας μεγάλος αριθμός επιδημιολογικών μελετών επισημαίνουν παράγοντες που σχετίζονται με το φύλο στον κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου, θεωρείται από καιρό ότι υπάρχουν συγκεκριμένοι για γυναίκες παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο για ΡΑ. Συγκεκριμένα, ωστόσο, οι μελέτες που έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ φύλου και κινδύνου ΡΑ υποδηλώνουν τουλάχιστον μια πολύπλοκη σχέση μεταξύ γυναικείου φύλου και ΡΑ, με αντικρουόμενα αποτελέσματα^(75,76). Παρά αυτές τις επιφυλάξεις, παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για ΡΑ περιλαμβάνουν την πρόιμη εμμηνόπαυση, την παρουσία συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και πιθανώς την προεκλαμψία⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾. Επιπλέον, σε πολλές μελέτες που αφορούσαν διαφορετικούς πληθυσμούς, τα ποσοστά μιας πρώτης διάγνωσης της ΡΑ φαίνεται να αυξάνονται 1-2 χρόνια μετά τον τοκετό, αν και δεν είναι γνωστό εάν αυτός ο φαινότυπος σχετίζεται με αλλαγές στα επίπεδα ορμονών όπως η προλακτίνη ή άλλοι παράγοντες όπως η μετάδοση κυττάρων / DNA από το έμβρυο στη μητέρα^(80,81).

Υπήρξε από καιρό ενδιαφέρον ότι τα μικρόβια μπορούν να διαδραματίσουν ρόλο στην ανάπτυξη της ΡΑ. Οι πρώτες υποθέσεις ήταν ότι κάποιο παθογόνο ή άλλος παράγοντας που αντιμετώπισαν οι Ευρωπαίοι κατά την επαφή τους με τους Αμερικάνους οδήγησαν στην ανάπτυξη της ΡΑ⁽⁸²⁾. Αργότερα μελέτες έδειξαν ότι συγκεκριμένοι οργανισμοί, συμπεριλαμβανομένων *Proteus* και *Escherichia* ειδών, μεταξύ άλλων, μπορεί να είναι

αιτιολογικός σε RA⁽⁸³⁾. Την τελευταία δεκαετία υπήρξε μεγάλο ενδιαφέρον ότι τα μικρόβια καθώς και η φλεγμονή των βλεννογόνων διαδραματίζουν ισχυρό ρόλο στην παθογένεση της RA, που ενισχύεται σε μεγάλο βαθμό με την εμβάθυνση της κατανόησης των κινδύνων για RA που σχετίζονται με περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως το κάπνισμα και η σκόνη σε χώρο εργασίας που μπορεί να επηρεάσει κυρίως τις επιφάνειες των βλεννογόνων, καθώς και την πρόοδο όπως η αλληλουχία 16S RNA που μπορεί να εντοπίσει βακτηριακά είδη μέσω μεθόδων χωρίς καλλιέργεια⁽⁸⁴⁾. Υπάρχει επίσης μια αυξανόμενη γνώση για το πώς τα μικρόβια επηρεάζουν την ανθρώπινη ανοσία τόσο στις βλεννογονικές επιφάνειες όσο και συστηματικά. Σχετικά με την παθογένεση της RA, υπάρχει μια νέα αντίληψη της, σχετιζόμενη με την αυτοανοσία στο βλεννογόνο, που σχετίζεται με την ανοσοσφαιρίνη A (IgA) ως πιθανός πρώιμος παράγοντας στην ανάπτυξη νόσων που βασίζεται σε μελέτες ισότυπων αυτοαντισωμάτων καθώς και σε μελέτες plasmablast δηλαδή απόκριση αντισωμάτων στους λεμφοαδένες^(85,86).

3.4 Επιδημιολογία

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα αποτελεί τη συχνότερα διαγιγνωσκόμενη μορφή φλεγμονώδους αρθρίτιδας, με συχνότητα επιπολασμού που κυμαίνεται μεταξύ 0,5% - 1% των ενηλίκων στον ανεπτυγμένο κόσμο με 5 έως 50 ανά 100.000 άτομα νοσούν κάθε χρόνο από την νόσο και σύμφωνα με παγκόσμια έρευνα περίπου 24,5 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από τη νόσο^(87,88). Στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, ο επιπολασμός της είναι 0,5% με 1%. Επηρεάζει τουλάχιστον διπλάσιο αριθμό γυναικών απ'οτι άνδρες και παρόλο που μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, η μέγιστη συχνότητα εμφάνισης είναι στην ηλικία των 50 ετών. Υπάρχει μια συνεχιζόμενη συζήτηση σχετικά με το αν ο επιπολασμός και η συχνότητα εμφάνισης της RA αυξάνονται ή μειώνεται. Αρκετές μελέτες αναφέρουν φθίνουσα συχνότητα RA κατά το δεύτερο μισό του 20ού αιώνα. Αντίθετα, φαίνεται ότι μετά το 1995, η συχνότητα της RA αυξάνεται ξανά. Η κύρια αιτιολογία για το φαινόμενο αυτό, φαίνεται να είναι οι διακυμάνσεις στους παράγοντες περιβαλλοντικού κινδύνου, αλλά ένας μεμονωμένος ένοχος φαίνεται δύσκολο να εντοπιστεί⁽⁸⁹⁾.

Αν και ο επιπολασμός της RA σε ορισμένες περιοχές δεν είναι γνωστός λόγω της έλλειψης ισχυρών επιδημιολογικών μελετών, τα αναφερόμενα ποσοστά φαίνονται αρκετά σταθερά σε πολλούς πληθυσμούς. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες σε RA έχουν γίνει σε δυτικές χώρες, δείχνοντας τον επιπολασμό της RA στο εύρος 0,5-1% σε λευκά άτομα^(90,91). Αν και οι ισχυρές επιδημιολογικές μελέτες είναι περιορισμένες, τα λίγα δεδομένα που υπάρχουν δείχνουν προς ένα παρόμοιο εύρος. Για παράδειγμα, ο επιπολασμός της RA

στην Κινσάσα της Λαϊκής Δημοκρατίας του Κονγκό, είναι 0,6% στο γενικό πληθυσμό και 0,9% στον έγχρωμο πληθυσμό ηλικίας > 18 ετών, που φαίνεται να είναι παρόμοιος με τους αριθμούς που αναφέρθηκαν στις δυτικές χώρες. Ωστόσο, ο επιπολασμός της ΡΑ διαφέρει μεταξύ των εθνοτήτων. Ένας υψηλός επιπολασμός 5-6% έχει αναφερθεί στους πληθυσμούς ιθαγενών της Αμερικής⁽⁹²⁾. Οι προσαρμοσμένοι λόγοι επιπολασμού ήταν 0,45%, 0,69% και 1,02% για γυναίκες ισπανικής, ασιατικής ή αφροαμερικάνικης καταγωγής, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις λευκές γυναίκες⁽⁹³⁾. Τέλος, έχουν αναφερθεί γεωγραφικές διαφορές, αν και οι μελέτες είναι περιορισμένες. Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί χαμηλότερος επιπολασμός στη νότια Ευρώπη από ό, τι στη βόρεια Ευρώπη⁽⁹¹⁾.

Ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό αυξάνει τον κίνδυνο ρευματοειδούς αρθρίτιδας περίπου τρεις έως πέντε φορές. Τα ποσοστά αντιστοιχίας στα δίδυμα αυξάνονται, που συνεπάγονται γενετικούς παράγοντες στην παθογένεση. Η κληρονομικότητα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας εκτιμάται σήμερα ως 40–65% για την οροθετική ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά χαμηλότερη (20%) για την οροαρνητική νόσο^(94,95).

3.5 Συμπτώματα

Ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη θεραπεία ατόμων που κινδυνεύουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα στην πρόληψη της ανάπτυξης αυτής της χρόνιας κατάστασης έχει εστιάσει την προσοχή στον εντοπισμό παραγόντων κινδύνου αυτής της νόσου. Οι περισσότεροι ασθενείς που αναπτύσσουν ΡΑ πριν από αυτό μπορεί να εκδηλώσουν πρώιμα συμπτώματα με μορφή αρθραλγίας, παλινδρομικού ρευματισμού ή μη ταξινομημένη αρθρίτιδα πριν από μια ασθένεια που μπορεί να χαρακτηριστεί ως ΡΑ. Η κατανόηση των συμπτωμάτων που χαρακτηρίζουν τα άτομα ότι διατρέχουν κίνδυνο για ΡΑ είναι ένα κρίσιμο ζήτημα. Η κατανόηση των συμπτωμάτων θα μπορούσαν (1) να αποτελέσουν τη βάση εκστρατειών δημόσιας υγείας για να ενθαρρύνουν την ταχεία διαβούλευση, (2) να ενημερώσουν τους παρόχους πρωτοβάθμιας υγειονομικής περίθαλψης σχετικά με το ποιοι ασθενείς θα κάνουν πρόσθετες εξετάσεις ή ποιός θα πρέπει να παραπέμπεται σε έναν ρευματολόγο και (3) να συμπεριληφθούν σε αλγόριθμοι για την πρόβλεψη της ανάπτυξης ΡΑ⁽⁹⁶⁾.

Τα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι παρόμοια με εκείνα που μπορεί να προκληθούν υπό συνθήκες κάποιου τραυματισμού στον αρθρικό υμένα που μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή της άρθρωσης. Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να εκδηλωθούν με πρωινή δυσκαμψία των προσβεβλημένων αρθρώσεων για περισσότερο από 30 λεπτά, κόπωση, πόνος, πυρετό, απώλεια βάρους, αρθρώσεις που είναι ευαίσθητες, πρησμένες και

ζεστές, και ρευματοειδή οζίδια κάτω από το δέρμα. Η ερυθρότητα εμφανίζεται λόγω της υπεραιμίας στην περιοχή της άρθρωσης και είναι ιδιαιτέρως θερμή για τον ίδιο λόγο. Λόγω της φλεγμονής η οποία οφείλεται στην παραγωγή υγρού και κυττάρων του αρθρικού υμένα μέσα στην άρθρωση, δημιουργείτε πρήξιμο και δυσκαμψία. Ο πόνος είναι αποτέλεσμα δύο παραγόντων, του ερεθισμού των νευρικών απολήξεων διότι παράγονται χημικές ουσίες που παράγουν την φλεγμονή και στην διάταση του αρθρικού θυλάκου, λόγω του οιδήματος στην άρθρωση. Αφού υποχωρήσει η φλεγμονή, η διάταση του αρθρικού θυλάκου παραμένει, αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μη επιστροφή της άρθρωσης στην κανονική της θέση, με αποτέλεσμα να υπάρξει αστάθεια και ενδεχομένως παραμόρφωση της άρθρωσης⁽⁹⁷⁾.

Συχνές κλινικές εκδηλώσεις σε συμπτωματικούς ασθενείς πριν από την ανάπτυξη οιδήματος στις αρθρώσεις περιλαμβάνουν συμμετρικό πόνο που επηρεάζει τα άνω και κάτω άκρα ιδίως τις μικρές αρθρώσεις των χεριών⁽⁹⁸⁾. Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με δυσκαμψία νωρίς το πρωί που διήρκεσε περισσότερο από 60 λεπτά συνέχισε να αναπτύσσει φλεγμονώδη αρθρίτιδα κατά την παρακολούθηση. Μια αναλυτική έρευνα που πραγματοποιήθηκε από μια ολλανδική ομάδα έδειξε ότι η αυξημένη δυσκαμψία νωρίς το πρωί συσχετίζεται με την ανάπτυξη ΡΑ σε συμπτωματικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου⁽⁹⁹⁾.

Συχνά αναφέρεται κόπωση, δυσκολία στον ύπνο και καταθλιπτικά συμπτώματα. Η υπερβολική κόπωση που είχε ως αποτέλεσμα σε συμπτωματικούς ασθενείς να κοιμηθούν ή αίσθηση αδυναμίας να σηκωθούν από το πάτωμα. Οι ασθενείς περιγράφουν τον πόνο ως εμπόδιο στον ύπνο και ορισμένοι ασθενείς συσχετίζουν την κούραση με τις δυσκολίες ύπνου που αντιμετωπίζουν. Μερικοί περιγράφουν διακυμάνσεις στην κόπωση με την έναρξη κάποιου άλλου συμπτώματος⁽¹⁰⁰⁾.

3.6 Διάγνωση

Πιστεύεται ότι η θεραπεία για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι πιο αποτελεσματική και ωφέλιμη σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη εκδήλωση και διάγνωση της. Αυτή η αντίληψη προκάλεσε μια αλλαγή στην έρευνα σε ασθενείς με διαγνωσμένη ΡΑ και σε ασθενείς που κινδυνεύουν να αναπτύξουν ΡΑ και πρόσφατα διαγνωσμένους ασθενείς. Είναι σημαντικό για τη βελτίωση της θεραπείας ΡΑ να κατανοήσουμε πότε και ποιες αλλαγές συμβαίνουν σε ασθενείς που αναπτύσσουν ΡΑ. Αυτό ισχύει τόσο για οροθετικούς όσο και για οροαρνητικούς ασθενείς⁽¹⁰¹⁾.

Όπως συμβαίνει με οποιαδήποτε ασθένεια, η ΡΑ έχει μια σειρά συμβάντων που οδηγούν στη διάγνωση της. Υπάρχουν έξι φάσεις που μπορεί να υπάρχουν πριν την ανάπτυξη της. Αυτές οι φάσεις είναι «γενετικοί παράγοντες κινδύνου», «παράγοντες

περιβαλλοντικού κινδύνου», «συστηματική αυτοανοσία», «συμπτώματα χωρίς αρθρίτιδα», «αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα» και «ΡΑ»⁽¹⁰²⁾. Οι ασθενείς πριν από την ΡΑ είναι ασθενείς που κινδυνεύουν να αναπτύξουν ΡΑ και οι οποίοι στο μέλλον θα διαγνωστούν με ΡΑ όταν πληρούνται πολλαπλά κριτήρια⁽¹⁰³⁾. Οι ασθενείς πριν από την διάγνωσή τους με ΡΑ μπορούν να έχουν αυτοαντισώματα όπως αντι-κιτρουλικά πρωτεϊνικά αντισώματα (ACPA) ή ρευματοειδή παράγοντα (RF), αλλά μπορούν επίσης να είναι οροαρνητικοί για αυτά τα αυτοαντισώματα. Εντός του χρονικού διαστήματος που ένας ασθενής πάσχει από αρθραλγία και μέχρι να γίνει η διάγνωση για ΡΑ, μπορεί να πραγματοποιηθούν πολλαπλές διεργασίες στον οργανισμό προκαλώντας αυτοανοσία, πόνο και οστικές διαβρώσεις. Η πλήρης κατανόηση του πώς αναπτύσσεται η ΡΑ με την πάροδο του χρόνου είναι σημαντική. Με την κατανόησή του, μπορούν να αναπτυχθούν θεραπείες για την πρόληψη της ΡΑ αντί της θεραπείας των συμπτωμάτων⁽¹⁰¹⁾.

Κριτήρια για την διάγνωση της ΡΑ σύμφωνα με European League Against Rheumatism (EULAR) εφαρμόζονται σε ασθενή με διόγκωση μια άρθρωσης (με εξαίρεση τις άπω φαλαγγικές αρθρώσεις άκρων χειρών, την 1η μετακάρπια και 1η μετατάρσια άρθρωση). Αφορούν 4 θεματικά πεδία: προσδιορισμός προσβλημένων αρθρώσεων (1), αυτοαντισώματα (2), ανώμαλη απόκριση οξείας φάσης (3), και διάρκεια συμπτωμάτων (4). Σε κάθε πεδίο, αποδίδεται βαθμολογία με ειδική βαρύτητα. Έτσι, η προσβολή >10 αρθρώσεων (από τις οποίες μια τουλάχιστον μικρή άρθρωση), λαμβάνει τη μέγιστη βαθμολόγηση η οριστική διάγνωση της ΡΑ γίνεται όταν έχουμε σκορ τουλάχιστον 6/10 στα πεδία 1-4⁽¹⁰³⁾.

1. Προσδιορισμός προσβλημένων αρθρώσεων

1 μεγάλη άρθρωση	0
2-10 μεγάλες αρθρώσεις	1
1-3 μικρές αρθρώσεις	2
4-10 μικρές αρθρώσεις	3
>10 αρθρώσεις (τουλάχιστον 1 μικρή άρθρωση)	5

2. Αυτοαντισώματα

Αρνητικός RF και αρνητικό ACPA	0
Θετικός με χαμηλό RF ή ACPA	1
Θετικός με υψηλό RF ή ACPA	2

3. Ανώμαλη απόκριση οξείας φάσης

Φυσιολογική CRP και φυσιολογική ΤΚΕ	0
Υψηλή CRP ή ΤΚΕ	1

4. Διάρκεια συμπτωμάτων

<6 εβδομάδες	0
>6 εβδομάδες	1

Ένας προγνωστικός δείκτης για την διάγνωση της RA είναι οι βιοδείκτες. Οι βιοδείκτες αναφέρονται σε μετρήσιμες ουσίες ενός βιολογικού συστήματος, που οι διαφορές στην συγκέντρωσή τους αντανακλά σε διαταραχές στην φυσιολογική λειτουργία του συστήματος. Η μελέτη βιοδεικτών στη ρευματολογία εμφανίστηκε έντονα από την ανάγκη κατανόησης των μηχανισμών που διέπουν ορισμένες ρευματικές ασθένειες. Η ανακάλυψη νέων βιοδεικτών με βασικούς ρόλους σε διάφορα στάδια εξέλιξης, παραμένει θέμα ενδιαφέροντος για τη RA⁽¹⁰⁴⁾.

Επιπλέον, οι βιοδείκτες περιλαμβάνουν αντι-κυκλική κιτρουλλιωμένη πρωτεΐνη πεπτίδιο (αντι-CCP), αντι-μεταλλαγμένο κιτρουλλιωμένη βιμετίνη (αντι-MCV), αντί-κεντρολίνη αντίσωμα (αντι-CEP-1), αντισώματα εναντίον καρβαμυλιωμένων πρωτεϊνών (αντι-CarP) και 14-3-3 eta πρωτεΐνη. Μέχρι σήμερα, για τη διάγνωση της RA χρησιμοποιείτε κυρίως τα αντι-MCV και αντι-CCP, μεταξύ των οποίων το αντί-CCP χρησιμοποιείται ευρέως για την διάγνωση των ασθενών που πάσχουν από RA, ωστόσο, υπάρχει έλλειψη πληροφοριών στη σύγκριση των αντί-MCV και αντί-CCP σε σχέση με τη διαγνωστική ακρίβεια στη RA⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁷⁾. Μια πρόσφατη μελέτη δείχνει την ευαισθησία και την ειδικότητα των αντί-MCV και των αντί-CCP όταν χρησιμοποιούνται συνδυαστικά στην διάγνωση της RA⁽¹⁰⁸⁾. Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 619 άτομα, η ευαισθησία και η ειδικότητα της πρωτεΐνης 14-3-3 eta για την RA ήταν 77% και 93% αντίστοιχα. Στα αρχικά στάδια της νόσου, ο προσδιορισμός της πρωτεΐνης 14-3-3 eta μαζί με RF και anti-CCP αυξάνει το διαγνωστικό ρυθμό από 72% (RF + anti-CCP) σε 78% (RF + anti-CCP + 14 -3-3eta)⁽¹⁰⁹⁾.

3.7 Συννοσηρότητα της νόσου

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση όπως προαναφέραμε, η οποία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συννοσηρότητας από άλλες ασθένειες. Η σοβαρότητα της νόσου RA είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων (CVD), αναπνευστικών παθήσεων, σοβαρών λοιμώξεων και κακοήθους λεμφώματος. Αυτό αντικατοπτρίζει το ρόλο της χρόνιας φλεγμονής στην υποκείμενη παθολογία. Πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι παρόλο που τα κλινικά αποτελέσματα έχουν βελτιωθεί σε ασθενείς με RA, κυρίως λόγω της πρόσβασης σε πιο αποτελεσματική φαρμακοθεραπεία, η συννοσηρότητα παραμένει ένα σημαντικό ζήτημα σε πολλούς ασθενείς⁽¹¹⁰⁾.

Μια μελέτη της COMOrbidities in Rheumatoid Arthritis (COMORA) (συννοσηρότητες στη ρευματοειδή αρθρίτιδα) σε ασθενείς με RA που προσλήφθηκαν, από 17 χώρες, κατέδειξε υψηλό επιπολασμό της συννοσηρότητας και τους παράγοντες κινδύνου που προκαλούν. Υπήρξε σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των χωρών στην εμφάνιση διαφορετικών συνυπάρχοντων ασθενειών και στη συμμόρφωση με τις συστάσεις για την πρόληψη και τη διαχείριση συννοσηρότητας. Οι στρατηγικές για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος περιλαμβάνουν έγκαιρη διάγνωση της RA, βέλτιστη θεραπεία για τη μείωση της φλεγμονής, επαρκείς μεθόδους διαλογής και παρακολούθησης για την ανίχνευση συννοσηρότητας και συνεργασία μεταξύ διαφορετικών ιατρικών ειδικών στην πρόληψη και διαχείριση της συννοσηρότητας⁽¹¹¹⁾.

Ένα μεγάλο μέρος της θνησιμότητας σε ασθενείς με RA έχει αποδοθεί σε CVD. Οι ασθενείς με RA διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων συνολικά, καθώς και θανάτου από CVD. Η συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου έχει αυξηθεί σε παρόμοιο βαθμό σε άνδρες και γυναίκες με RA. Αντίθετα, ο κίνδυνος εγκεφαλοαγγειακών επεισοδίων δεν αυξήθηκε σημαντικά όπως δείχνουν αρκετές μελέτες με βάση τον πληθυσμό, αν και μια μετά-ανάλυση έδειξε έναν μέτρια αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλοαγγειακής νόσου σε ασθενείς με RA σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό⁽¹¹²⁾.

Σε μια σουηδική μελέτη που βασίστηκε στο εθνικό σουηδικό σύστημα υγείας με βάση τα μητρώα ασθενών με RA, η συχνότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου αυξήθηκε ήδη μέσα στα πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση της RA⁽¹¹³⁾. Αυξημένα επίπεδα βιοδεικτών που σχετίζονται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχουν αποδειχθεί στην πρώιμη RA⁽¹¹⁴⁾ και υπάρχουν ενδείξεις για ταχεία πρόοδο της αθηροσκλήρωσης, αύξηση πάχους ενδομήτριων καρδιακών αρτηριών 5 μήνες μετά τη διάγνωση⁽¹¹⁵⁾. Οι προτεινόμενες εξηγήσεις για την αυξημένη συννοσηρότητα από CVD περιλαμβάνουν την άμεση επίδραση της χρόνιας φλεγμονής στο αγγειακό σύστημα και τις δευτερογενείς επιδράσεις της μη φυσικής δραστηριότητας. Επιπλέον, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη διαχείριση της RA, ιδίως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και κορτικοστεροειδή, έχουν εμπλακεί. Οι προγνωστικοί παράγοντες της CVD σε ασθενείς με RA περιλαμβάνουν σοβαρές εξωαρθρικές εκδηλώσεις, όπως αγγειίτιδα και ρευματοειδή πνευμονοπάθεια και επίμονα αυξημένους δείκτες φλεγμονής (π.χ. καθίζηση ρυθμού ερυθροκυττάρων [ESR] και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη [CRP]). Σε δύο μελέτες μεγάλης κλίμακας για ασθενείς με RA, ακόμη και μια μέτρια αυξημένη CRP αυξάνει στο διπλάσιο το κίνδυνο για CVD^(116,117).

Οι ασθενείς με RA έχουν αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από μολυσματικές ασθένειες. Αυτό ήταν γνωστό πολύ πριν από την ανάπτυξη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

και βιολογικών DMARDs, τα οποία είναι τα αντιρευματικά φάρμακα τα οποία θα αναλυθούν παρακάτω εκτενέστερα, που αναστέλλουν τον παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF). Στην πραγματικότητα, οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για σοβαρές λοιμώξεις ήταν δείκτες σοβαρότητας της νόσου και η παρουσία άλλων συννοσηρότητας. Η μακροχρόνια χρήση των γλυκοκορτικοειδών αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα πρόβλεψης λοιμώξεων σε ασθενείς με RA. Αυτά τα πρότυπα είναι σχετικά και στην εποχή της βιολογικής θεραπείας DMARD. Έχει αναπτυχθεί βαθμολογία κινδύνου για σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς με RA στο μητρώο Παρακολούθησης της Βιολογικής Θεραπείας της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας στη Γερμανία (RABBIT). Περιλαμβάνει ηλικία, αναπηρία, βασικές συννοσηρότητες (νεφρική ανεπάρκεια και χρόνια πνευμονοπάθεια), ιστορικό προηγούμενων λοιμώξεων, ιστορικό προηγούμενης αποτυχημένης θεραπείας και τρέχουσα θεραπεία. Οι ασθενείς με βαθμολογία υψηλού κινδύνου έχουν περισσότερο από 30 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής λοίμωξης⁽¹¹⁸⁾. Μετέπειτα αποδείχθηκε η επικύρωση των προηγούμενων αποτελεσμάτων από άλλη ξεχωριστή ομάδα μελετητών, που έδειξε εξαιρετική συμφωνία μεταξύ των παρατηρούμενων και των αναμενόμενων ποσοστών σοβαρών λοιμώξεων⁽¹¹⁹⁾.

Η χρήση γλυκοκορτικοειδών αποτελεί σημαντικό παράγοντα στη βαθμολόγηση κινδύνου που βασίζεται στο RABBIT⁽¹¹⁸⁾, η οποία υπογραμμίζει τη σημασία της μείωσης και της διακοπής της χρήσης γλυκοκορτικοειδών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρών λοιμώξεων. Στην αρχή της RA, τα οφέλη των γλυκοκορτικοειδών πρέπει να σταθμίζονται έναντι των κινδύνων, ιδίως με μακροχρόνια χρήση. Οι συστάσεις της Ευρωπαϊκής Ένωσης έναντι του Ρευματισμού (EULAR) για τη διαχείριση της RA δηλώνουν ότι τα γλυκοκορτικοειδή χαμηλής δόσης θα πρέπει να αποτελούν μέρος της αρχικής στρατηγικής θεραπείας στην πρώιμη RA για έως και 6 μήνες, αλλά θα πρέπει να μειώνεται όσο πιο γρήγορα γίνεται⁽¹²⁰⁾. Οι οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR), από την άλλη πλευρά, περιλαμβάνουν μόνο τα γλυκοκορτικοειδή ως προσθήκη σε περιπτώσεις με ενεργή νόσο παρά τη θεραπεία με DMARD και προτείνουν να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δυνατή δόση για τη συντομότερη δυνατή διάρκεια⁽¹²¹⁾. Άλλες κατευθυντήριες γραμμές, όπως αυτές της Σουηδικής Εταιρείας Ρευματολογίας, συνιστούν να χρησιμοποιούνται γλυκοκορτικοειδή χαμηλής δόσης στην πρώιμη RA εκτός εάν ειδικές περιστάσεις δεν το συνιστούν, τονίζοντας και πάλι τη σημασία της εξατομικευμένης θεραπείας και της λήψης άλλων παραγόντων, όπως λαμβάνοντας υπόψη οι συννοσηρότητες⁽¹²²⁾.

Η συννοσηρότητα της RA με αναπνευστικές παθήσεις είναι μια ολόένα και πιο αναγνωρισμένη επιπλοκή της και σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα και εμφανίζεται, στο 60-80% των ασθενών με RA. Πνευμονικές νόσοι σχετιζόμενοι με RA μπορεί

να επηρεάσουν οποιοδήποτε από τους πνευμονικούς λοβούς και μπορεί είτε να είναι δευτερεύουσα επιπλοκή από την υποκείμενη ΡΑ ή επιπλοκή της θεραπείας της ΡΑ, όπως ευκαιριακή λοίμωξη και τοξικότητα φαρμάκου⁽¹²³⁾. Ένας συγκεκριμένος τύπος πνευμονικής εμπλοκής στη ΡΑ είναι η διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD), η οποία είναι αποτέλεσμα βλάβης στα κύτταρα που περιβάλλουν τα αεροθυλάκια, η οποία προκαλεί εκτεταμένη φλεγμονή και πνευμονική ίνωση, και σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾. Μελέτες βάσει πληθυσμού στις ΗΠΑ υποδηλώνουν ότι η αθροιστική συχνότητα κλινικής εμφάνισης σημαντικής σχετιζόμενης με ΡΑ ILD είναι 5% στα 10 χρόνια, 6,3 % στα 15 χρόνια και 6,8% σε διάστημα 30 ετών παρακολούθησης^(127,128). Ένας άλλος παράγοντας που περιπλέκει τον προσδιορισμό του επιπολασμού και της συχνότητας εμφάνισης της σχετιζόμενης με ΡΑ ILD είναι ότι συχνά δεν αναγνωρίζεται⁽¹²⁹⁾. Οι κλινικές εκδηλώσεις της σχετιζόμενης με ΡΑ ILD μοιάζουν με εκείνες της ιδιοπαθούς διάμεσης πνευμονίας, αν και, σε αντίθεση με τους ασθενείς με ιδιοπαθή διάμεση πνευμονία, οι ασθενείς με σχετιζόμενη με ΡΑ ILD μπορεί να παραμείνουν ασυμπτωματικοί παρά τις σημαντικές ακτινογραφικές ανωμαλίες. Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα που παρουσιάζουν περιλαμβάνουν στην άσκηση δύσπνοιας, η οποία, σε ασθενείς με εξουθενωτική αρθρίτιδα, ο πόνος μπορεί να καλυφθεί από περιορισμένη κινητικότητα και μη παραγωγικό βήχα. Φυσικά σημάδια αναπνευστικής εμπλοκής μπορεί να είναι ελάχιστα ή να απουσιάζουν παρά την παρουσία ακτινογραφικών ανωμαλιών, αλλά η ταχύπνοια και οι παρεμφερείς εισπνευστικές ρωγμές είναι συχνές⁽¹³⁰⁾.

Ένα βασικό ζήτημα είναι εάν η έναρξη της θεραπείας με DMARD θέτει τον ασθενή σε αυξημένο κίνδυνο συννοσηρότητας. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η σοβαρότητα της νόσου της ΡΑ είναι παράγοντας κινδύνου για πολλές συννοσηρότητες, προκαλώντας συγχύσεις ή προκαλώντας προκατάληψη καθώς οι ασθενείς με σοβαρή ΡΑ αντιμετωπίζονται πιο έντονα με DMARDs. Στη διεθνή μελέτη QUEST-RA (ποσοτική παρακολούθηση ασθενών με ΡΑ), η μεγαλύτερη χρήση βιολογικών DMARDs και συνθετικών DMARDs όπως η μεθοτρεξάτη, η λεφλουνομίδη και η σουλφασαλαζίνη συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο CVD. Σε μελέτη που έγινε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές κατέδειξαν επίσης μειωμένους κινδύνους CVD σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μεθοτρεξάτη ή αναστολείς TNF⁽¹³¹⁾. Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΡΑ που ανταποκρίνονται κλινικά στη θεραπεία κατά του TNF έχουν μικρότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου από τους μη ανταποκριτές⁽¹³²⁾. Αντίθετα, η χρήση NSAIDs συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο συννοσηρότητας CVD στην ΡΑ, με μέγεθος παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον γενικό πληθυσμό⁽¹³¹⁾.

Ένα αυξημένο ποσοστό λεμφώματος ήταν ένα σταθερό εύρημα σε μελέτες καρκίνου και RA. Ο κίνδυνος λεμφώματος φαίνεται να είναι υψηλότερος σε ασθενείς με σοβαρή PA, ιδιαίτερα σε ασθενείς με θετικό ρευματοειδή παράγοντα και σε εκείνους που έχουν επίμονα υψηλή δραστηριότητα ασθένειας με την πάροδο του χρόνου. Συνολικά, αυτό είναι συμβατό με έναν ρόλο για χρόνια ενεργοποίηση των Β κυττάρων και των Τ κυττάρων στην έναρξη των λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών σε ασθενείς με RA. Ο κίνδυνος λεμφώματος αυξάνεται όχι μόνο στην RA, αλλά και σε άλλες ρευματικές ασθένειες, όπως ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος και το σύνδρομο πρωτοπαθούς Sjögren, και σε πολλές άλλες αυτοάνοσες καταστάσεις⁽¹¹⁰⁾.

Έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα σε ασθενείς με PA. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην καθιερωμένη σχέση μεταξύ του καπνίσματος και της ανάπτυξης της PA. Προς το παρόν δεν είναι γνωστό εάν οι ασθενείς με PA έχει αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα πάνω από το αναμενόμενο με βάση το ιστορικό καπνίσματος. Το συνολικό ποσοστό καρκίνου δεν φαίνεται να είναι σημαντικά αυξημένο σε ασθενείς με PA σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό⁽¹³³⁾.

Αρκετές μελέτες πληθυσμών που πάσχουν από PA ανέφεραν μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Αυτό έχει αποδοθεί σε μακροχρόνια θεραπεία με NSAID σε πολλούς ασθενείς. Μια μελέτη ασθενών που διαγνώστηκαν με RA μετά το 1995 δεν βρήκε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό καρκίνου του ορθού σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, πιθανώς λόγω της λιγότερο εκτεταμένης χρήσης NSAID σε ορισμένους ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη σύγχρονη, πρώιμη θεραπεία με DMARDs. Είναι ενδιαφέρον ότι έχουν αναφερθεί μειωμένα ποσοστά άλλων τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών, του ενδομητρίου και του προστάτη. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται σε εκθέσεις που σχετίζονται με ορμόνες που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη RA σε μεσήλικες και μεγαλύτερα άτομα, όπως η πρώιμη εμμηνόπαυση και τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στους άνδρες^(134,135).

Σε ενήλικες κάτω των 45 ετών, η αρθρίτιδα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη διαταραχής ψυχικής υγείας στη μετέπειτα ζωή. Αν και το αντίστροφο δεν είναι σίγουρο (η κατάσταση ψυχικής υγείας δεν προβλέπει αξιόπιστα την μετέπειτα ανάπτυξη της αρθρίτιδας), οι ψυχικές διαταραχές σχετίζονται με δυσμενείς επιπτώσεις που σχετίζονται με την υγεία, όπως πόνος, αναπηρία και μειωμένη ποιότητα ζωής σε ασθενείς με PA. Σε σύγκριση με άτομα χωρίς χρόνια πόνο ή σωματική ασθένεια, οι ασθενείς με PA παρουσιάζουν χειρότερα αποτελέσματα σε διάφορους τομείς, όπως αυξημένη ψυχολογική δυσφορία, μειωμένη ποιότητα ύπνου και αυξημένη χρήση στρατηγικών παθητικής

αντιμετώπισης πόνου. Παρόλο που τα άτομα με RA δεν παρουσιάζουν σταθερά αυξημένα ποσοστά επικράτησης για όλες τις ψυχιατρικές διαταραχές (για παράδειγμα, αποδεικνύεται ότι δεν υπάρχει ένδειξη αυξημένου επιπολασμού κατάχρησης ουσιών ή διατροφικών διαταραχών), οι διαταραχές της διάθεσης φαίνεται να είναι πολύ πιο συχνές σε άτομα με RA⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾.

3.8 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Οι στόχοι της θεραπείας για RA είναι η μείωση της φλεγμονής και του πόνου στις αρθρώσεις, η μεγιστοποίηση της λειτουργίας των αρθρώσεων και η πρόληψη της καταστροφής και της παραμόρφωσης των αρθρώσεων. Τα θεραπευτικά σχήματα αποτελούνται από συνδυασμούς φαρμακευτικών προϊόντων, άσκηση με βάρη, εκπαίδευση των ασθενών για την ασθένεια και ανάπαυση. Οι θεραπείες είναι γενικά προσαρμοσμένες στις ανάγκες του ασθενούς και εξαρτώνται από τη γενική υγεία του. Αυτό περιλαμβάνει παράγοντες όπως η εξέλιξη της νόσου, οι αρθρώσεις που εμπλέκονται, η ηλικία, η γενική υγεία, το επάγγελμα, η συμμόρφωση και η εκπαίδευση σχετικά με την ασθένεια.

1. Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα και Κορτικοστεροειδή (θεραπείας πρώτης γραμμής)

Ο γενικός στόχος της θεραπείας πρώτης γραμμής είναι η ανακούφιση του πόνου και η μείωση της φλεγμονής. Τα φάρμακα, που θεωρούνται ταχείας δράσης, είναι μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ ή NSAID) συμπεριλαμβανομένων των ακετυλοσαλικυλικού (ασπιρίνη), ναπροξένης (Naprosyn), ιβουπροφαίνης (Advil και Motrin) και ετοδολάκης (Lodine).

Η ασπιρίνη είναι ένα αποτελεσματικό αντιφλεγμονώδες για RA όταν χρησιμοποιείται σε υψηλές δόσεις, λόγω της αναστολής των προσταγλανδινών. Είναι ένα από τα παλαιότερα ΜΣΑΦ που χρησιμοποιούνται για πόνο στις αρθρώσεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ασπιρίνης σε υψηλές δόσεις περιλαμβάνουν εμβολές, απώλεια ακοής και γαστρική δυσανεξία. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ είναι ναυτία, κοιλιακό άλγος, έλκη και γαστρεντερική αιμορραγία αυτά τα συμπτώματα μπορούν να μειωθούν εάν ληφθούν με τροφή, αντιόξινα, αναστολείς αντλίας πρωτονίων ή μισοπροστόλη (Cytotec). Τα κορτικοστεροειδή είναι ένα πιο ισχυρό αντιφλεγμονώδες φάρμακο από τα ΜΣΑΦ, αλλά έρχονται με μεγαλύτερες παρενέργειες. Για το λόγο αυτό, ενδείκνυνται μόνο για μικρό χρονικό διάστημα σε χαμηλές δόσεις, κατά τη διάρκεια παροξυσμών ή εξάρσεων RA. Οι ενδοαρθρικές ενέσεις κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τα τοπικά συμπτώματα φλεγμονής. Δρα αποτρέποντας την απελευθέρωση φωσφολιπιδίων και

μειώνοντας τις δράσεις των ηωσινόφιλων, μειώνοντας έτσι τη φλεγμονή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους περιλαμβάνουν αραίωση οστών, αύξηση βάρους, διαβήτη και ανοσοκαταστολή. Η συμβουλή του ασθενούς να λάβει συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D μπορεί να αποτρέψει την αραίωση του οστού. Οι παρενέργειες μπορούν να μειωθούν με τη σταδιακή μείωση των δόσεων καθώς βελτιώνεται η κατάσταση του ασθενούς. Είναι σημαντικό να μην διακόψετε απότομα τα εγχυθέντα ή από του στόματος κορτικοστεροειδή, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων ή εκρήξεων RA^(139,140)

2. Αντιρευματικά Φάρμακα (θεραπείας δεύτερης γραμμής)

Ο γενικός στόχος της θεραπείας δεύτερης γραμμής είναι να προωθήσει την ύφεση επιβραδύνοντας ή σταματώντας την πρόοδο της καταστροφής των αρθρώσεων και της παραμόρφωσης. Τα φάρμακα θεωρούνται αργής δράσης επειδή χρειάζονται από εβδομάδες έως μήνες για να είναι αποτελεσματικά. Τα αντιρευματικά φάρμακα που τροποποιούν την ασθένεια (DMARDs) μπορούν επίσης να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος που μπορεί να σχετίζεται με RA.

Η μεθοτρεξάτη (MTX) είναι το αρχικό φάρμακο δεύτερης γραμμής, είναι ένα ανοσοκατασταλτικό φάρμακο που απαιτεί τακτικές εξετάσεις αίματος λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών του, δηλαδή των προβλημάτων του ήπατος, της κίρρωσης και της επιδείνωσης του μυελού των οστών. Η συμπλήρωση φυλλικού οξέος μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο παρενεργειών. Είναι ένα αποτελεσματικό DMARD, έχει χαμηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από άλλα DMARD και έχει ευελιξία δοσολογίας, που σημαίνει ότι οι δόσεις μπορούν να προσαρμοστούν ανάλογα με τις ανάγκες. Μέχρι τώρα, υπάρχουν πειστικά δεδομένα που δείχνουν τα οφέλη των συνδυασμών συμβατικών συνθετικών DMARDs έναντι της μονοθεραπείας με MTX. Ωστόσο, τα βιολογικά και τα συνθετικά DMARDs σε συνδυασμό αναφέρονται ότι είναι καλύτερα από το MTX αλλά με περισσότερες παρενέργειες και μεγαλύτερο κόστος^(141,142).

Το Υδροξυχλωροκίνη (Plaquenil) είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείτε κατά της ελονοσίας και μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιπλέον για μακροχρόνια θεραπεία της RA. Αυτό το φάρμακο μειώνει την έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών που προέρχονται από μονοκύτταρα. Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν προβλήματα στο γαστρεντερικό σωλήνα, το δέρμα και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα μάτια, ειδικότερα, μπορεί να επηρεαστούν όταν αυτό το φάρμακο λαμβάνεται σε υψηλές δόσεις. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φάρμακο χρειάζονται τακτική διαβούλευση με έναν οφθαλμίατρο⁽¹⁴³⁾.

Χρυσά άλατα, όπως σουροθειογλυκόζη (Solganal), σουραυφίνη (Ridaura), θειομαλικό νάτριο χρυσού (Myochrysine) και D-πενικιλλαμίνη (Depen και Cuprimine) έχουν χρησιμοποιηθεί συχνά στη θεραπεία της RA. Αυτά τα DMARD απαιτούν συχνές εξετάσεις αίματος και ούρων λόγω βλάβης στο μυελό των οστών και στα νεφρά. Δεν έχουν χρησιμοποιηθεί πρόσφατα λόγω των πιο αποτελεσματικών θεραπειών, ιδιαίτερα του MTX. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως η αζαθειοπρίνη (Imuran), η κυκλοσφαμίδα (Cytosan), η χλωραμβουκίλη (Leukeran) και η κυκλοσπορίνη (Sandimmune) αλλά συνήθως προορίζονται για ασθενείς με πολύ επιθετική RA ή επιπλοκές της νόσου^(144,145).

3. Φάρμακα νέας γενιάς

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μεγάλη ανάπτυξη των βιολογικών ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (ή βιολογικοί παράγοντες). Με την χρήση των φαρμάκων αυτών καταστέλλονται οι παθογενετικοί μηχανισμοί της νόσου, με σημαντική βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Οι βιολογικές θεραπείες είναι γρήγορες και αποτελεσματικές στην καθυστέρηση της εξέλιξης της βλάβης των αρθρώσεων που προκαλείται από την RA. Θεωρούνται ως μια πιο «άμεση και στοχευόμενη» μέθοδο θεραπείας. Ωστόσο, οι βιολόγοι θέτουν το πρόβλημα των σοβαρών παρενεργειών, όπως ο αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων. Άλλες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν νευρολογικές ασθένειες όπως σκλήρυνση κατά πλάκας και λέμφωμα^(146,147).

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF) είναι μια πρωτεΐνη αγγελιοφόρου που προάγει τη φλεγμονή στις αρθρώσεις. Τα βιολογικά φάρμακα όπως το etanercept (Enbrel), το infliximab (Remicade), το adalimumab (Humira), το golimumab (Simponi) και το certolizumab pegol (Cimzia) είναι όλα αναστολείς του TNF που εμποδίζουν την πρόσληψη των κυττάρων που προκαλούν φλεγμονή, φέρνοντας ταχεία ανακούφιση από τα συμπτώματα. Συνιστώνται εάν άλλα φάρμακα δεύτερης γραμμής δεν είναι αποτελεσματικά. Δυστυχώς, αυτά τα φάρμακα τείνουν να είναι πολύ ακριβά και ο ρόλος τους στη θεραπεία ασθενών σε διάφορα στάδια RA και με διάφορους μηχανισμούς δράσης είναι θέμα συνεχούς έρευνας. Χρησιμοποιούνται συχνά σε συνδυασμό με άλλα DMARDs, ειδικά MTX. Οι αναστολείς του TNF αντενδείκνυνται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια^(148,149).

Το Anakinra (Kineret) είναι ένα φάρμακο που εγχέεται υποδορίως καθημερινά. Λειτουργεί δεσμεύοντας το IL-1, ένα χημικό αγγελιοφόρο φλεγμονής. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα DMARDs ή ως μονοθεραπεία, αλλά λόγω του

χαμηλού ποσοστού απόκρισης σε σύγκριση με άλλα βιολογικά, δεν χρησιμοποιείται τόσο συχνά⁽¹⁵⁰⁾.

Το Rituximab (Rituxan) είναι ένα χρήσιμο φάρμακο για την αντιμετώπιση της RA επειδή καταστέλλει την δράση των Β κυττάρων που είναι υπεύθυνα για τη φλεγμονή και την παραγωγή ανώμαλων αντισωμάτων. Συνήθως χρησιμοποιείται στη θεραπεία του λεμφώματος, αυτό το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις RA όπου οι αναστολείς του TNF έχουν αποτύχει. Επιπλέον, το rituximab έχει δείξει οφέλη στη θεραπεία των επιπλοκών της RA, όπως η αγγειίτιδα και η κρυσφαιριναιμία. Χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σε 2 δόσεις, σε απόσταση 2 εβδομάδων, κάθε 6 μήνες⁽¹⁵¹⁾.

Το Abatacept (Orencia) είναι ένα βιολογικό φάρμακο που δρα αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων. Αυτό χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά το μήνα ή υποδορίως μία φορά την εβδομάδα. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε αποτελεσματική θεραπεία με παραδοσιακά DMARDs⁽¹⁵²⁾.

Το Tocilizumab (Actemra) είναι ένα βιολογικό που δρα αναστέλλοντας το IL-6, ένα χημικό αγγελιοφόρο φλεγμονής. Χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης που χορηγείται μηνιαίως ή μέσω εβδομαδιαίων υποδόριων ενέσεων. Χρησιμοποιείται επίσης για ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε αποτελεσματική θεραπεία με παραδοσιακά DMARDs⁽¹⁵³⁾.

Τέλος, το tofacitinib (Xeljanz) έχει έναν διαφορετικό μηχανισμό δράσης και λειτουργεί αναστέλλοντας τις κινάσες Janus μέσα σε κύτταρα, τα οποία είναι ένζυμα φλεγμονής. Για το λόγο αυτό, είναι γνωστό ως αναστολέας JAK. Αυτό το φάρμακο χρησιμοποιείται για ασθενείς που δεν έχουν λάβει αποτελεσματική θεραπεία με MTX. Το Tofacitinib λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές την ημέρα, μόνο του ή σε συνδυασμό με MTX. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με παραδοσιακά βιολογικά φάρμακα ή άλλα ισχυρά ανοσοκατασταλτικά⁽¹⁵⁴⁾.

4. Χειρουργική επέμβαση

Η κοινή χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με RA έφτασε στο αποκορύφωμά της τη δεκαετία του 1990. Ωστόσο, μια μελέτη του 2010 έδειξε μειωμένα ποσοστά χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με RA ηλικίας 40-59 ετών. Αντίθετα, ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών είχαν αυξημένα ποσοστά χειρουργικής επέμβασης. Η χειρουργική επέμβαση είναι η τελευταία λύση για τη θεραπεία της RA. Οι ενδείξεις περιλαμβάνουν άθικτο πόνο στις αρθρώσεις ή λειτουργική πτώση λόγω καταστροφής των αρθρώσεων μετά από αποτυχία όλων των μη χειρουργικών προσεγγίσεων. Σε αυτό το σημείο, η ασθένεια θεωρείται «τελικό στάδιο». Ο στόχος της χειρουργικής διαχείρισης είναι να ανακουφίσει τον πόνο για τον ασθενή και να αποκαταστήσει τη λειτουργία των αρθρώσεων. Ένας ασθενής που χρειάζεται

χειρουργική θεραπεία πρέπει να αξιολογείται με βάση τις προσαρμοσμένες ανάγκες του, επειδή υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι χειρουργικής επέμβασης⁽¹⁵⁵⁾.

5. Άλλες θεραπείες

Οι ασθενείς με RA επωφελούνται επίσης από τη φυσική και την εργασιακή θεραπεία. Συνιστάται να ασκούν τακτικά άσκηση για τη διατήρηση της κινητικότητας των αρθρώσεων και την ενίσχυση των μυών γύρω από τις αρθρώσεις. Οι ασκήσεις κίνησης που είναι λιγότερο τραυματικές για τις αρθρώσεις αλλά είναι καλές για τη μυϊκή δύναμη περιλαμβάνουν κολύμπι, γιόγκα και τσίτσι. Η εφαρμογή θερμικών και ψυχρών πακέτων πριν και μετά την άσκηση ελαχιστοποιεί τα οδυνηρά συμπτώματα. Γίνονται μελέτες για διάφορους τύπους κολλαγόνου συνδετικού ιστού, για καλύτερη κατανόηση και μείωση της δραστηριότητας της νόσου RA. Τέλος, με τις επιστημονικές εξελίξεις και την αυξημένη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών, θα πρέπει να γίνουν διαθέσιμες νεότερες και καλύτερες επιλογές θεραπείας στο εγγύς μέλλον. Τα ιχθυέλαια και τα συμπληρώματα ωμέγα-3 λιπαρών οξέων είναι ευεργετικά για τα βραχυπρόθεσμα συμπτώματα της RA. Το κύμινο έχει αποδειχθεί ότι έχει αντιφλεγμονώδη δράση σε ασθενείς με αυτήν την νόσο. Τα συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη της οστεοπόρωσης. Τέλος, το φυλλικό οξύ μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη των παρενεργειών του MTX⁽¹⁵⁶⁻¹⁶⁰⁾.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4
ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ
ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ - ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ



4.1 Γενικά

Εκτός από τον επαναλαμβανόμενο πόνο, την κόπωση και τα αυξημένα ποσοστά σωματικής αναπηρίας, τα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα δείχνουν να έχουν αυξημένο επιπολασμό σε ορισμένες διαταραχές ψυχικής υγείας, ιδιαίτερα εκείνες που περιλαμβάνουν διαταραχές της διάθεσης. Αν και το αντίστροφο πιθανότατα δεν ισχύει δηλαδή η παθολογική κατάσταση ψυχικής υγείας δεν προβλέπει αξιόπιστα την μετέπειτα ανάπτυξη αρθρίτιδας. Σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, τα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν αυξημένο επιπολασμό τόσο της σωματικής αναπηρίας όσο και της ψυχιατρικής συννοσηρότητας⁽¹⁶¹⁾.

Η σχέση μεταξύ PA και ψυχολογικών παραγόντων είναι εμφανής από τα μεταβαλλόμενα ποσοστά επικράτησης ορισμένων ψυχιατρικών διαταραχών σε ασθενείς με PA έναντι του γενικού πληθυσμού. Σε σύγκριση με άτομα χωρίς επαναλαμβανόμενο πόνο ή σωματική ασθένεια, οι ασθενείς με PA παρουσιάζουν χειρότερα αποτελέσματα σε διάφορους τομείς, όπως αυξημένη ψυχολογική δυσφορία, μειωμένη ποιότητα ύπνου και αυξημένη χρήση στρατηγικών παθητικής αντιμετώπισης πόνου. Τα άτομα με PA δεν παρουσιάζουν σταθερά αυξημένα ποσοστά επικράτησης για όλες τις ψυχιατρικές διαταραχές, για παράδειγμα, δεν υπάρχει ένδειξη αυξημένου επιπολασμού κατάχρησης ουσιών ή διατροφικών διαταραχών αλλά οι διαταραχές της διάθεσης φαίνεται να είναι πολύ πιο συχνές σε άτομα με PA όπως η κατάθλιψη, ανησυχία, άγχος⁽¹⁶¹⁾.

Πάνω από το 60% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα επιτυγχάνουν καλή ανταπόκριση μετά από 12 μήνες θεραπείας όταν ακολουθούν τις κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της νόσου. Ωστόσο, σχεδόν οι μισοί ασθενείς εξακολουθούν να υποφέρουν από μέτρια έως σοβαρή δραστηριότητα της νόσου παρά την βελτίωση της κατάστασής τους. Επιπλέον, τα προβλήματα ψυχικής υγείας μπορεί να παραμείνουν παρά τα μειωμένα επίπεδα φλεγμονής. Η κατάθλιψη είναι δύο φορές πιο συχνή σε ασθενείς με PA απ'ότι στον γενικό πληθυσμό. Η χρόνια φλεγμονή βλάπτει τις φυσιολογικές αντιδράσεις στο άγχος, με αποτέλεσμα την κατάθλιψη, η οποία οδηγεί σε χειρότερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στην εξέλιξη της PA. Σε ασθενείς με PA, η βαθμολογία πόνου δεν σχετίζεται πάντα αποκλειστικά με φλεγμονώδη αρθρίτιδα και την ανοσολογική δραστηριότητα. Ο μη φλεγμονώδης πόνος που οφείλεται στο άγχος, την κατάθλιψη, τη διαταραχή του ύπνου και την ψυχοκοινωνική κατάσταση πρέπει να ληφθεί υπόψη, ενώ η ινομυαλγία, ο μηχανικός πόνος και ο νευροπαθητικός πόνος μπορούν επίσης να συμβάλουν στη συνολική βαθμολογία του πόνου^(162,163).

Η ρευματική νόσος έχει χαρακτηριστεί ως στρεσογόνος παράγοντας. Η αντίδραση ενός ασθενούς στη νόσο μπορεί, επομένως, να έχει σημαντικές επιπτώσεις στη διάθεσή του και στη σωματική και ψυχοκοινωνική λειτουργία. Για παράδειγμα, οι αντιδράσεις του ασθενή στο στρες και την ένταση του πόνου που θα προκαλέσει η νόσος μπορούν να προβλέψουν τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων κατάθλιψης σε ασθενείς με ΡΑ. Ομοίως, ο βαθμός λειτουργικής βλάβης που οφείλεται σε πόνο της και στις δυσλειτουργίες της ασθένειας, σχετίζεται θετικά με τα ποσοστά κατάθλιψης και άγχους. Ο επαναλαμβανόμενος πόνος είναι ένα βασικό εμπόδιο στη λειτουργία για ασθενείς με ΡΑ και ο τρόπος με τον οποίο αυτός ο πόνος ερμηνεύεται γνωστικά από ένα συγκεκριμένο άτομο μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην ψυχική του υγεία. Κατά συνέπεια, οι διαδικασίες που οδηγούν στη απόκριση του άγχους σε άτομα με ΡΑ μπορεί να είναι ύπουλες και αυτοσυντηρούμενες. Καθώς τα επίπεδα άγχους που συνδέονται με ΡΑ αυξάνονται, η απορύθμιση των φυσικών διεργασιών που είναι ήδη εγγενείς στην ΡΑ μπορεί να επιμείνουν ή να επιδεινωθούν⁽¹⁶¹⁾.

4.2 Κατάθλιψη και ΡΑ

Η κατάθλιψη είναι ένα σύνδρομο διαταραχής του συναισθήματος, που συνδέεται με τη μη φυσιολογική λειτουργία του μετωπιαίου λοβού. Στοιχεία δείχνουν ότι οι ογκομετρικές μειώσεις στον ιππόκαμπο, του πρόσθιου φλοιού του cingulate, του προμετωπιαίου φλοιού, το ραβδωτό σώμα και την αμυγδαλή, καθώς και η ακεραιότητα της λευκής ουσίας παρατηρείται συχνά σε καταθλιπτικούς ενήλικες. Η κατάθλιψη είναι η κύρια αιτία αναπηρίας παγκοσμίως και εκτιμάται ότι επηρεάζει 350 εκατομμύρια άτομα σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Χαρακτηρίζεται από σημαντική εξασθένηση της κοινωνικής και επαγγελματικής λειτουργίας και η πλειονότητα των καταθλιπτικών ατόμων έχει υποτροπιάζοντα επεισόδια περίπου το 50% ή / και χρόνια κατάθλιψη περίπου το 20%⁽¹⁶⁴⁾.

Η σωματική άσκηση φαίνεται ως μια αποτελεσματική, μη φαρμακευτική θεραπεία για την κατάθλιψη, αλλά λίγες μελέτες προσπάθησαν να χαρακτηρίσουν ή να εντοπίσουν τους νευρικούς μηχανισμούς αυτών των επιδράσεων. Στοιχεία δείχνουν ότι η σωματική άσκηση είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για την κατάθλιψη σε ενήλικες, δείχνοντας αποτελέσματα που είναι συγκρίσιμα με άλλες θεραπείες πρώτης γραμμής για την κατάθλιψη⁽¹⁶⁵⁾. Η άσκηση και τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα μπορεί να ανακουφίσουν τα συμπτώματα της κατάθλιψης μέσω κοινών νευρομοριακών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης έκφρασης νευροτροφικών παραγόντων (π.χ. BDNF), αύξησης της σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης, ρύθμιση της δραστηριότητας του άξονα υποθάλαμου, υπόφυσης και επινεφριδίων. Αυτές οι διαδικασίες επηρεάζουν την ανάπτυξη

νέων νευρώνων, αυξάνουν τις συναπτικές συνδέσεις μεταξύ των νευρώνων και αυξάνουν την εγκεφαλική αγγείωση. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η άσκηση και τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν την κατάθλιψη μέσω αλληλεπικαλυπτόμενων μοριακών οδών, είναι πιθανό ότι επηρεάζουν επίσης τα αλληλεπικαλυπτόμενα νευρικά συστήματα. Η αντικαταθλιπτική θεραπεία μπορεί να αυξήσει τον όγκο του ιππόκαμπου, του πρόσθιου cingulate και του κογχομετωπιαίου φλοιού που είναι το κέντρο ελέγχου των παρορμήσεων, να αυξήσει την ακεραιότητα της λευκής ουσίας και να προκαλέσει αλλαγές στη λειτουργική δυναμική των μετωπιαίων νευρικών δικτύων σε καταθλιπτικούς ενήλικες⁽¹⁶⁶⁾.

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια νόσος η οποία επηρεάζει κυρίως τις αρθρώσεις με αποτέλεσμα την παραμόρφωση αυτών και την εκδήλωση φλεγμονής και χρόνιου πόνου. Αποτέλεσμα αυτού είναι οι ασθενείς που πάσχουν από την νόσο να έχουν από μειωμένη έως και καθόλου φυσική δραστηριότητα και γενικότερα μια απομόνωση στον εαυτό τους, που σύμφωνα με μελέτες οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις στην εκδήλωση κατάθλιψης και για το λόγο αυτό τα ποσοστά κατάθλιψης είναι δύο φορές πιο υψηλά στα άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Σε πρόσφατη μελέτη 10.206 περιστατικών με PA και συνολικά 50,960 άτομα, διαπιστώθηκε ότι η κατάθλιψη και η διπολική διαταραχή έχουν μεγαλύτερη επίπτωση στους ασθενείς που πάσχουν από την νόσο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό ενώ τα ποσοστά άλλων ψυχικών διαταραχών όπως η σχιζοφρένεια δεν διέφερε σε σχέση με το γενικό πληθυσμό⁽¹⁶⁷⁾.

Μια πληθυσμιακή ομάδα βρετανών ασθενών από το The Health Improvement Network (THIN) αναλύθηκε για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης PA σε άτομα με κατάθλιψη σε σύγκριση με μια γενική πληθυσμιακή ομάδα χωρίς διαγνωσμένη κατάθλιψη. Στο THIN ταυτοποιήθηκε μια ομάδα 403.932 ασθενών με κατάθλιψη και μια ομάδα αναφοράς 5.339.339 ασθενών χωρίς κατάθλιψη. Συνολικά 2192 ασθενείς που έπασχαν από κατάθλιψη ανέπτυξαν PA (ποσοστό εμφάνισης 85 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα-έτη) σε σύγκριση με 24.012 ασθενείς στην ομάδα γενικού πληθυσμού (ποσοστό επίπτωσης 53 ανά 100.000 άτομα-έτη). Μετά την προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τον ΔΜΣ, τις συννοσηρότητες και την αντικαταθλιπτική χρήση, τα άτομα με κατάθλιψη βρέθηκαν να έχουν 38% αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης PA. Αυτή η μελέτη έδειξε επίσης ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης PA ήταν χαμηλότερος μεταξύ εκείνων που πάσχουν από κατάθλιψη και χρησιμοποιούσαν αντικαταθλιπτικά στην αγωγή τους, σε σύγκριση με εκείνους που δεν χρησιμοποίησαν αντικαταθλιπτική αγωγή.⁽¹⁶⁸⁾

Άτομα που πάσχουν από την νόσο έχουν ποσοστό επιπολασμού 16,8% για μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Ωστόσο, μεγάλο ποσοστό ασθενών παρουσιάζουν κλινικά

καταθλιπτικά συμπτώματα, χωρίς όμως να πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια για μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Φαίνεται ότι η κατάθλιψη μειώνει την πειθαρχία των ασθενών στο να ακολουθήσουν τις ιατρικές εντολές, συνδέεται με αύξηση της σωματικής αναπηρίας και την μειωμένη ανταπόκριση στην θεραπεία. Ένας σημαντικός λόγος για την μη τήρηση της θεραπείας μπορεί να είναι και η κοινωνική απόσυρση. Επιπλέον, ο συνδυασμός κατάθλιψης και ρευματοειδής αρθρίτιδας φαίνεται ότι συνδέεται με αύξηση της θνησιμότητας και αύξηση ανάπτυξης ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων, όπως έμφραγμα και αυτοκτονία⁽¹⁶¹⁾.

Πρόσφατα, υποστηρίχθηκε η άποψη ότι μπορεί να υπάρχει αμφίδρομη συσχέτιση, δηλαδή ότι η κατάθλιψη θα μπορούσε επίσης να προϋποθέτει την ανάπτυξη της ΡΑ. Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έχουν εξετάσει εάν η κατάθλιψη εμπλέκεται στην αλλαγή της πορείας της νόσου. Εάν ναι, μπορεί να υπάρχει κάποιος ρόλος για συγκεκριμένες θεραπευτικές ουσίες που να επηρεάζουν θετικά την κατάθλιψη, ενισχύοντας τα αποτελέσματα της ΡΑ. Είναι πλέον αποδεκτό ότι η φλεγμονή είναι ένα χαρακτηριστικό της κατάθλιψης, καθώς παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών απουσία αυτοάνοσης νόσου. Είναι ενδιαφέρον ότι η διακύμανση της ανταπόκρισης του ασθενούς στη φαρμακοθεραπεία για κατάθλιψη θεωρείται ότι σχετίζεται με μεταβολές στην ισορροπία των προ-φλεγμονωδών και μη-φλεγμονωδών κυτοκινών σε ένα άτομο. Εν συντομία, προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, συμπεριλαμβανομένου του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) α , ιντερλευκίνης IL-6 και IL-1 β , κυκλοφορούν συστηματικά στη φλεγμονώδη απόκριση της ΡΑ. Οι αυξημένες περιφερειακές κυτοκίνες ενεργοποιούν άμεσα τρεις γνωστές οδούς για να επηρεάσουν τις εγκεφαλικές δομές: Πρώτον, η νευρική οδός μέσω προσαγωγών νεύρων, επηρεάζοντας τους υποθαλαμικούς εγκεφαλικούς πυρήνες. Δεύτερον, το χημικό μονοπάτι, μέσω άμεσης επαφής με το χοριοειδές πλέγμα και τα κοιλιακά όργανα όπου δεν υπάρχει φραγμός αίματος-εγκεφάλου. Τρίτον, μέσω ενεργοποίησης εγκεφαλικών ενδοθηλιακών κυττάρων, που έχουν ως αποτέλεσμα μικρογλοιακή ενεργοποίηση και επακόλουθη έκκριση προ-φλεγμονωδών οι οποίες σχετίζονται με τη συμπεριφορά⁽¹⁶⁹⁾. Μόλις οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες έρχονται σε επαφή με τις δομές του κεντρικού εγκεφάλου, μπορούν στη συνέχεια να επηρεάσουν περιοχές του εγκεφάλου που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την κατάθλιψη. Επιπλέον, μια συστηματική ανασκόπηση 32 μελετών ανέφεραν επίπεδα κυτοκίνης πριν και μετά τη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά, διαπίστωσε ότι οι IL-4, IL-6 και IL-10 στο περιφερικό αίμα μειώθηκαν σημαντικά με τη φαρμακολογική αντικαταθλιπτική θεραπεία⁽¹⁷⁰⁾.

4.3 Διαταραχή γενικευμένου άγχους και ΡΑ

Η διαταραχή γενικευμένου άγχους είναι μια συχνή διαταραχή που χαρακτηρίζεται από άγχος, ανησυχία, νευρικότητα ένταση και διάφορα σωματικά συμπτώματα. Οι διαταραχές άγχους είναι συχνές σε ασθενείς με ΡΑ, και ορισμένες εκτιμήσεις υποδηλώνουν ότι τα συμπτώματα άγχους εμφανίζονται ακόμη πιο συχνά από την κατάθλιψη σε άτομα με αρθρίτιδα. Μία μελέτη διαπίστωσε ποσοστό επιπολασμού 16% κατά τη διάρκεια ζωής κατά τη διάρκεια διαταραχών άγχους σε άτομα με ΡΑ, και σε ανάλυση δεδομένων έρευνας, εκτιμάται ότι το 11,2% των ασθενών με αρθρίτιδα ανέφεραν κρίσεις πανικού και το 5,6% ανέφεραν ότι έλαβαν διάγνωση γενικευμένης διαταραχής άγχους, Αν και αυτή η μελέτη δεν οριοθετήθηκε μεταξύ ασθενών με ΡΑ και ασθενών με άλλες μορφές αρθρίτιδας. Τα συμπτώματα του άγχους είναι πιο κοινά σε άτομα με ΡΑ που έχουν συνυπάρχουσα μείζονα κατάθλιψη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Αυτό το μοτίβο των ευρημάτων δεν προκαλεί έκπληξη, δεδομένης της αλληλεπικάλυψης μεταξύ κατάθλιψης και άγχους σε κλινικές και εμπειρικές μελέτες. Όπως και με την κατάθλιψη, τα συμπτώματα του άγχους συσχετίζονται επίσης με τη μειωμένη ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία και τις κακές απαντήσεις στην ιατρική θεραπεία σε ασθενείς με ΡΑ⁽¹⁷¹⁾.

Η διαταραχή του μετατραυματικού στρες (ΔΜΣ) έχει προταθεί ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΡΑ στην ενήλικη ζωή πάνω και πέρα από τις επιπτώσεις των οικογενειακών και γενετικών παραγόντων. Συγκεκριμένα, το ΔΜΣ μπορεί να επιδεινώσει την ΡΑ, καθώς το σύνδρομο ΔΜΣ σε ασθενείς με ΡΑ σχετίζεται με κακή έκβαση της πορείας της νόσου. Ωστόσο, λίγες μόνο μελέτες έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ ΔΜΣ και ΡΑ, και αυτές έχουν διεξαχθεί σχεδόν αποκλειστικά σε βετεράνους (μεταξύ των οποίων η συχνότητα εμφάνισης ΔΜΣ είναι σαφώς πιο συχνή σε άτομα που πάσχουν από ΡΑ από ό, τι στον γενικό πληθυσμό). Κατά συνέπεια, το κατά πόσον αυτά τα στοιχεία αντικατοπτρίζουν μια πραγματική αλληλεπίδραση μεταξύ ΡΑ και ΔΜΣ ή αν η αναφερόμενη συσχέτιση οφείλεται σε χαρακτηριστικά ειδικά για άτομα με ιστορικό στρατιωτικής θητείας (όπως έκθεση σε μάχες) παραμένει ασαφές^(171,172).

4.4 Σχιζοφρένια και ΡΑ

Σε αντίθεση με τα αυξημένα ποσοστά διαταραχών της διάθεσης, τα άτομα με ΡΑ φαίνεται να εμφανίζουν μειωμένα ποσοστά σχιζοφρένειας σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Μια επικρατούσα εξήγηση για αυτό το φαινόμενο αφορά το ανώμαλο προφίλ φλεγμονώδους κυτοκίνης των ατόμων με σχιζοφρένεια, που παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα δεικτών ενεργοποίησης των ανοσοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του διαλυτού υποδοχέα

IL-2 και αυξημένα επίπεδα κυκλοφορίας των προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ως IL-6. Συγκεκριμένα, υψηλές συγκεντρώσεις στον ανταγωνιστή του υποδοχέα IL-1 στο αίμα, μια αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη, θα μπορούσε να έχει προστατευτικά αποτελέσματα έναντι της ΡΑ και βρίσκεται επίσης σε υψηλά επίπεδα σε άτομα με σχιζοφρένεια. Αυτές οι διαφορές στην ανοσολογική λειτουργία μπορεί να αντικατοπτρίζουν παράγοντες που σχετίζονται μόνο με περιφερειακή ΡΑ ή σχιζοφρένεια (όπως η παρουσία συγκεκριμένων γενετικών παραλλαγών, μακροχρόνια χρήση φαρμάκων που μεταβάλλουν τη γλουταμινεργική σηματοδότηση, ή αυξημένη αντιδραστικότητα στο στρες). Ωστόσο, τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ωστόσο ότι αυτά τα προφίλ τροποποιημένων ανοσολογικών αντιδράσεων της ΡΑ και της σχιζοφρένειας συμβάλλουν σε έναν βαθμό στον αμοιβαίο αποκλεισμό μεταξύ των δύο αυτών διαταραχών και ότι αυτές οι φλεγμονώδεις διεργασίες είναι πολύπλοκες και αλληλοεπηρεάζονται, και τέλος ότι η κατανόηση των αλληλεπιδράσεών τους απαιτεί αυξημένη γνώση των υποκείμενων διαδικασιών και συνεπειών τους ⁽¹⁷¹⁾.

Κεφάλαιο 5

Νοσηλευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς
αρθρίτιδας

5.1 Ο ρόλος του νοσηλευτή

Το νοσηλευτικό προσωπικό βρίσκεται στην πρώτη γραμμή στην περίθαλψη των ασθενών οι οποίοι πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα και στην ευαισθητοποίηση του κοινού για την νόσο, προκειμένου να προωθήσουν την αναγνώριση των σημείων και των συμπτωμάτων την ΡΑ και την σημασία της έγκαιρης διάγνωσης για την καλύτερη αποκατάσταση του ασθενούς. Από τα σημαντικότερα καθήκοντα είναι η παροχή της φαρμακευτικής αγωγής και η ψυχολογική υποστήριξη του ασθενούς με γνώμονα την αλληλεγγύη, τον σεβασμό και την αγάπη. Στην περίπτωση των ασθενών που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα και αντιμετωπίζουν οξύ πόνο, η νοσηλευτική φροντίδα είναι πολυεπίπεδη. Επιπλέον σημαντικότατο κομμάτι είναι και η εκπαίδευση του ασθενούς, ώστε να μπορέσει να αντιμετωπίσει τον πόνο, την νόσο και την ψυχική εξουθένωση λόγω του ότι έρχεται αντιμέτωπος με ένα χρόνια νόσημα που χρειάζεται μια ιδιαίτερη αντιμετώπιση κ προσέγγιση⁽¹⁷³⁾.

Ένα τεράστιο βάρος για το νοσηλευτικό προσωπικό είναι η εκπαίδευση των ασθενών για την ορθή και την τυπική χρήση της φαρμακευτικής αγωγής και της φυσικοθεραπείας. Σημαντική είναι και η ενθάρρυνση των ασθενών στην συμμετοχή τους στις καθημερινές δραστηριότητες, γεγονός που θα βελτιώσει την αυτοφροντίδα τους και την αυτοεκτίμησή τους. Σημαντικός στόχος για την βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς είναι η αντιμετώπιση του άγχους ως προς την εμφάνιση και αντιμετώπιση του πόνου, την ένταση και την αποδοχή συμβίωσης με τον πόνο και την ασθένεια⁽¹⁷³⁾.

5.2 Ο ρόλος του νοσηλευτή στην διάγνωση

Τις τελευταίες δυο δεκαετίες η διάγνωση και τα διαγνωστικά μέσα της ΡΑ έχουν αλλάξει και όσο πιο γρήγορα γίνει τόσο μεγαλύτερες είναι οι πιθανότητες μιας καλύτερης πορείας νόσου για τον ασθενή. Η αιφνίδια έναρξη της ασθένειας, τα συμπτώματα, η απρόβλεπτη πορεία, η εκπαίδευση ασθενούς και οικογένειας χρειάζονται έναν ιδιαίτερο χειρισμό από όλους τους επαγγελματίες υγείας που θα ασχοληθούν με την πορεία νόσου του ασθενή, μέσα από τη διεπιστημονική ομάδα. Το βασικότερο μέλος της ομάδας είναι ο ίδιος ο ασθενής και χρέος κάθε επαγγελματία υγείας, γιατρός, νοσηλευτής, φυσικοθεραπευτής, διατροφολόγος, καθώς και των άλλων ειδικοτήτων που θα χρειαστεί, αποτελεί η διατήρηση της αυτονομίας του ασθενή, να διατηρήσει τον κοινωνικό ρόλο που ήδη είχε και να επηρεαστεί όσο λιγότερο γίνεται η καθημερινότητά του⁽¹⁷⁴⁻¹⁷⁶⁾.

Από τους σημαντικότερους ρόλους της διεπιστημονικής ομάδας είναι εκείνη του ειδικού κλινικού νοσηλευτή, διότι είναι κεντρικό μέλος της θεραπευτικής ομάδας και

καλείται να δημιουργήσει ένα σχέδιο φροντίδας το οποίο βελτιώνει την υγεία του ασθενή και διατηρεί την ποιότητα ζωής του και την ψυχοκοινωνική ισορροπία τόσο του ίδιου όσο και της οικογένειάς του. Σημαντικό είναι όταν γίνεται η διάγνωση από τον ρευματολόγο να παρευρίσκεται ο ειδικός νοσηλευτής, ο οποίος μετά θα αφιερώσει χρόνο στον ασθενή για να εκφράσει τις απορίες και τα συναισθήματά του. Επιπλέον, θα δώσει γραπτές οδηγίες στον ασθενή σε θέματα που τον προβληματίζουν σχετικά με την πορεία της νόσου, την υγεία του και θα τον ενημερώσει για άλλες έγκυρες διαθέσιμες πηγές ενημέρωσης. Θα πρέπει να υπάρχει συστηματική επαφή και υποστήριξη σε οποιοδήποτε θέμα απασχολεί τον ασθενή καθώς και τηλεφωνική επαφή. Η συνεχής επαφή και διαθεσιμότητα του ειδικού νοσηλευτή θα μειώσει την ανησυχία και την ανασφάλεια του ασθενούς και των οικείων του. Στη συνέχεια, θα ακολουθεί τον ασθενή σε όλη την πορεία της ασθένειας και θα αποτελεί πηγή υποστήριξης^(177,178).

5.3 Ο Ρόλος του Νοσηλευτή στη Θεραπεία

Στη θεραπευτική αντιμετώπιση ενός ασθενή με ΡΑ είναι σημαντική τόσο η φαρμακευτική όσο και η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση. Και στις δύο περιπτώσεις είναι σημαντική η συμμετοχή του ειδικού κλινικού νοσηλευτή. Στη φαρμακευτική αντιμετώπιση ο ρόλος του νοσηλευτή είναι πιο απλή αφού θα πρέπει να διασφαλίσει ότι ο ασθενής ακολουθεί πιστά την αγωγή του, να παρακολουθεί την κλινική του εικόνα και να ενημερώνει τον θεράποντα γιατρό, όπως και να ενημερώνει για οποιαδήποτε απορία που μπορεί να υπάρξει από μεριάς του ασθενή⁽¹⁷⁹⁾.

Η μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ΡΑ από τον νοσηλευτή είναι πιο πολυδιάστατη. Πρώτο νοσηλευτικό μέλημα είναι η αντιμετώπιση και η ανακούφιση από τον πόνο, η ενίσχυση της ικανότητας συμμετοχής του στην φυσικοθεραπεία, η ενθάρρυνσή του να συμμετέχει στις καθημερινές του δραστηριότητες του, η βελτίωση της αυτοεκτίμησής του και της αυτοφροντίδας του. Σημαντικό είναι και η μείωση του άγχους για την ανακούφιση του από τον πόνο ή μειώνοντας την έντασή του ή κάνοντάς τον πιο ανεκτό από τον άρρωστο διότι το άγχος ενισχύει τον πόνο του με αποτέλεσμα την επιδείνωση της κατάστασης και την μη συμμετοχή του ασθενούς στην θεραπεία αντιμετώπισης. Η σωστή ενημέρωση του ασθενή σχετικά με την ορθή χρήση των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και τη σχέση μεταξύ πόνου και φλεγμονής είναι ευθύνη του νοσηλευτή. Τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα μειώνουν την απελευθέρωση χημικών διαμεσολαβητών της φλεγμονής και του οιδήματος ελαττώνοντας συνεπώς τον πόνο.^(180,181)

Η εμπιστοσύνη αποτελεί ένα σπουδαίο χαρακτηριστικό της σχέσης νοσηλευτή με ασθενή. Ο ασθενής πολλές φορές αισθάνεται ότι κανένας δεν καταλαβαίνει αυτό που βιώνει με αποτέλεσμα να επηρεάζεται αισθητά η ψυχολογία τους και επιδεινώνεται η πορεία της νόσου. Για τον λόγο αυτό ο νοσηλευτής θα πρέπει να κερδίσει την εμπιστοσύνη του ασθενή και να του δείξει ότι καταλαβαίνει και πιστεύει πως πραγματικά πονά και να μεταδίδει στον ασθενή που πονάει την επιθυμία του να τον βοηθήσει σε οποιαδήποτε ανάγκη που έχει, με σκοπό την βελτίωση της ψυχολογίας του, την μείωση του άγχους και του πόνου⁽¹⁸²⁾.

Η καθημερινή παρακολούθηση του πόνου και της πρωινής δυσκαμψίας είναι κομβικό κομμάτι για την πορεία της νόσου αφού αποτελούν δείκτες ενεργοποίησης και πορείας της νόσου. Η αύξηση της έντασης του πόνου μπορεί να καταστήσει αναγκαία την τροποποίηση της ακολουθούμενης αγωγής. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να κάνει κατανοητό στον ασθενή να συσχετίσει την ένταση του πόνου με την ένταση των σωματικών του δραστηριοτήτων και να προσαρμόζεται ανάλογα με την ένταση του πόνου. Αφού ξεκουράζοντας τις αρθρώσεις του, μειώνεται ο πόνος λόγω της υπερβολικής καταπόνησης των αρθρώσεων που έχουν φλεγμονή. Αύξηση του πόνου σημαίνει ότι η μείωση ένταση των δραστηριοτήτων^(183,184).

Κεφάλαιο 6
Νοσηλευτική διεργασία

6.1 Περιστατικό 1

Η ασθενής Κ.Κ. εισήλθε στη Ρευματολογική κλινική του Γ.Ν.Π. «Άγιος Αντρέας» στις 13/4/2020. Η ηλικία της ασθενούς είναι 49 ετών. Κατά την εισαγωγή της στο νοσοκομείο, η ασθενής παρουσίαζε τα εξής συμπτώματα: Διάχυτη διόγκωση με στοιχεία φλεγμονής στα άνω άκρα AP>ΔΕ. Η φλεγμονή επικεντρώνεται στους καρπούς. Υπάρχει δυσκαμψία, άλγος και έντονη κόπωση. Αναφαίρετε πρωινή δυσκαμψία για τουλάχιστον μισή ώρα. Είχε λάβει προ 4 ημερών Medrol 16mg x 2 με καλά αποτελέσματα προτού έρθει στο νοσοκομείο. Προ 3 μηνών αναφέρθηκε τενοντίτιδα στο δεξιό άνω άκρο χωρίς άλλα ευρήματα. Τριχόπτωση γνωστή που στο παρελθόν έφτανε στα επίπεδα αλωπεκίασης λόγω έλλειψης σιδήρου. Έπειτα πραγματοποιήθηκαν λήψη ιστορικού, φυσική εξέταση και οι παρακάτω εξετάσεις: Ψηφιακή Μαστογραφία, Υπέρηχος Άνω-Κάτω Κοιλίας, Ψηφιακή Υπερηχογραφία-Ελαστογραφία Μαστών, X-RAY Θώρακος, εργαστηριακές εξετάσεις αίματος. Διαπιστώθηκε ότι η ασθενής πάσχει από Οροθετική Ρευματοειδή Αρθρίτιδα. Η φαρμακευτική αγωγή που ακολουθεί είναι Methotrexate (MTX), Medrol και Filicine.

Νοσηλευτική διεργασία περιστατικού:

Αξιολόγηση ασθενούς	Αντικειμενικός σκοπός	Προγραμματισμός νοσηλευτικής φροντίδας	Εφαρμογή νοσηλευτικής φροντίδας	Εκτίμηση αποτελέσματος
<p>1. Πρωινή δυσκαμψία και άλγος στα άκρα του καρπού</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Βελτίωση της κινητικότητας και αποφυγή επιδείνωσης • Ανακούφιση από την μυϊκή δυσκαμψία • Ανακούφιση από τον πόνο • Πρόληψη επιπλοκών 	<ul style="list-style-type: none"> • Χορήγηση αναλγητικών και κορτιζόνης μετά από ιατρική οδηγία • Διδασκαλία για αποφυγή επιπλοκών • Χρήση θερμών ή κρύων θεραπευτικών μέσων πχ θερμές ή κρύες κομπρέσες, για την ανακούφιση από την δυσκαμψία και το άλγος • Εφαρμογή φυσικοθεραπείας για διατήρηση εκτέλεσης ενεργητικών κινήσεων • Αποφυγή βαριάς άσκησης, για αποφυγή μεγαλύτερης βλάβης των προσβλημένων αρθρώσεων. 	<ul style="list-style-type: none"> • Έναρξη της φυσικοθεραπείας • Ενημέρωση και επίδειξη ασκήσεων στον ασθενή ώστε να εξασφαλιστεί η συνέχεια της κινητικότητας • Χορήγηση κορτιζόνης (Medrol) 16mg x 2 και αναλγητικών σύμφωνα με την ιατρική οδηγία όπως και αντί-ΡΑ φάρμακο (Methotrexate) 2,5mg x 8 κάθε βδομάδα και φυλλικό οξύ (Filicine) 5mg x 1 κάθε μέρα • Έγινε εξήγηση στον ασθενή για τη σημασία της κίνησης ώστε να διατηρηθεί ο μυϊκός τόνος και η μυϊκή μάζα • έγινε και επεξήγηση των επιπλοκών από την μη συστηματική λήψη της φαρμακευτικής αγωγής του • Θεραπεία με θερμά λη κρύα μέσα για να διεγείρει την κυκλοφορία και να προκαλέσει χαλάρωση των μυών όπως και ανακούφιση από το άλγος και τη φλεγμονή 	<ul style="list-style-type: none"> • Μετά τη λήψη των παραπάνω μέτρων ο ασθενής εκτελεί το πρόγραμμα φυσικοθεραπείας και παρουσιάζει βελτίωση στην κίνηση • Ο ασθενής κατορθώνει να χρησιμοποιήσει καλύτερα τα άνω άκρα του • Απέκτησε ασφάλεια και αυτοπεποίθηση στην εκτέλεση των καθημερινών του αναγκών • Προλήφθηκαν οι επιπλοκές
<p>2. Τενοντίτιδα ΔΕ άνω άκρου</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Βελτίωση της κινητικότητας • Ανακούφιση από τον πόνο • Πρόληψη επιπλοκών 	<ul style="list-style-type: none"> • Ξεκούραση και χρήση νάρθηκα • Χρήση αναλγητικών μετά από ιατρική οδηγία • Ζεστά και κρύα επιθέματα και έναρξη φυσικοθεραπείας • Εργοθεραπεία 	<ul style="list-style-type: none"> • Έγινε εφαρμογή της χρήσης νάρθηκα ώστε να επιτρέψει την σωστή ξεκούραση στο χέρι και την αποφυγή περεταίρω τραυματισμού • Χορηγήθηκε ακεταμινοφαίνη (Paracetamol) 1g ανά 12 ώρες για 7 μέρες • Έναρξη της φυσικοθεραπείας για καλύτερη και πιο γρήγορη αποκατάσταση • Έναρξη της εργοθεραπείας για να τροποποιήσει για καθημερινές δραστηριότητες και εργασιακές συνήθειες 	<ul style="list-style-type: none"> • Μετά την έναρξη της φυσικοθεραπείας και την χρήση αναλγητικού και ΜΣΑΦ, ο πόνος έχει υποχωρήσει σε μεγάλο βαθμό και ασθενής νιώθει ανακούφιση • Χρησιμοποιεί το άνω άκρο του με μεγαλύτερη ευκολία • Μέσο της εργοθεραπείας έχει τροποποιήσει καθημερινές του συνήθειες ώστε να αποφευχθούν τυχόν επιπλοκές

			για να αποφευχθεί ο τραυματισμός.	
3. Έντονη κόπωση	<ul style="list-style-type: none"> • Όσο το δυνατόν γρηγορότερη αποκατάσταση των δυνάμεων του ασθενούς και μείωση άσκοπων δραστηριοτήτων 	<ul style="list-style-type: none"> • Να κοιμάται κανονικές ώρες και να αποφεύγει το ξενύχτι μέχρι αργά τη νύχτα • Να αναγνωρίζει τα όριά του που μπορεί να διαφέρουν από μέρα σε μέρα και να έχει ελαστικότητα στο πρόγραμμά του ώστε να μπορεί να διαμορφωθεί ανάλογα • Συνεννόηση του νοσηλευτή με τον εργοθεραπευτή έτσι ώστε ο ασθενής να παραμένει λειτουργικός και αυτόνομος κατά τη διάρκεια της ημέρας • Χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής για την δραστικότερη αντιμετώπιση αυτού του συμπτώματος 	<ul style="list-style-type: none"> • Έγινε τήρηση σωστού ωραρίου ύπνου • Αναγνώριση των ορίων του και ελαστικότητα του προγράμματός του • Έγινε έναρξη προγράμματος εργοθεραπείας ώστε ο ασθενής να παραμένει λειτουργικός και αυτόνομος κατά τη διάρκεια της ημέρας • Χορηγήθηκε υδροχλωρική αμανταδίνη (Symmetrel) 100 mg ανά 12ωρο τις πρώτες 4 ημέρες και έπειτα 100 mg ανά δωρο για μια εβδομάδα 	<ul style="list-style-type: none"> • Με τη σωστή τήρηση του ωραρίου για ύπνο, τον κατάλληλο προγραμματισμό των καθημερινών δραστηριοτήτων και των περιόδων ξεκούρασης, ο ασθενής έγινε πιο ξεκούραστος • Μετά την έναρξη εργοθεραπείας ο ασθενής εμφάνισε βελτίωση • Ο ασθενής αισθάνεται καλύτερα μετά τη χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής
4. Τριχόπτωση	<ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση επιπέδων σιδήρου • Αποφυγή επιπλοκών όπως είναι η αναιμία • Συχνός εργαστηριακός έλεγχος αίματος • Διατήρηση καλής ψυχολογική κατάσταση και υποστήριξη 	<ul style="list-style-type: none"> • Χορήγηση θεικού σιδήρου και φυλλικού οξέος για την αύξηση των επιπέδων σιδήρου στο αίμα μετά από ιατρική οδηγία • Δημιουργία καθημερινής διατροφής πλούσια σε σίδηρο αλλά και τρόφιμα που βοηθούν στην ευκολότερη απορρόφηση αυτού • Συχνός εργαστηριακός έλεγχος επιπέδων σιδήρου στο αίμα αλλά και των ηπατικών ενζύμων και ΤΚΕ διότι είναι εκείνα που επηρεάζονται από την θεραπεία από τα φάρμακα για την ΡΑ • Έλεγχος επιπέδων άγχους του ασθενή, διατήρηση καλής ψυχικής κατάστασης και αύξηση της αυτοπεποίθησης του 	<ul style="list-style-type: none"> • Έναρξη θεραπείας με θειικό σίδηρο για 6 μήνες (GYNO-TARDYFERON) 80mg • Τροποποίηση της διατροφής που να περιλαμβάνει τροφές που είναι πλούσια σε σίδηρο όπως κόκκινο κρέας (όσο το δυνατόν με λιγότερο λίπος), οστρακοειδή, λαχανικά ξηρούς καρπούς και σιτηρά όπως και τροφές πλούσιες σε βιταμίνη C για καλύτερη απορρόφηση • Εργαστηριακός έλεγχος των επιπέδων σιδήρου μετά από 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας και μηνιαίος έλεγχος των ηπατικών ενζύμων, ΤΚΕ και CRP για τον έλεγχο της θεραπείας της ΡΑ • Ελάττωση της κατανάλωσης αλκοόλ (μέχρι 1 ποτήρι μπύρας εβδομαδιαίως) λόγω της MTX • Τόνωση της αυτοπεποίθησης και ελάττωση του άγχους του ασθενή για την 	<ul style="list-style-type: none"> • Έπειτα από μήνες φαρμακευτικής αγωγής τα επίπεδα σιδήρου στο αίμα έχουν αυξηθεί σε φυσιολογικά επίπεδα • Οι διατροφικές συνήθειες του ασθενή έχουν αλλάξει κ έχουν προσαρμοστεί για την καλύτερη πρόσληψη και απορρόφηση του σιδήρου • Η κατανάλωση αλκοόλ έχει μειωθεί στο ελάχιστο • Τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων και η ΤΚΕ είναι σε φυσιολογικά πλαίσια αλλά η CRP είναι σε υψηλότερα επίπεδα από το φυσιολογικό • Ο ασθενή δεν νιώθει άγχος ή υποτιμητικά για την εμφάνιση του και τα επίπεδα αυτοπεποίθησης είναι υψηλά και νιώθει μεγαλύτερη εμπιστοσύνη και οικειότητα στον νοσηλευτή αφού τον θεωρεί ως έναν άνθρωπο

			<p>εμφάνιση του λόγω της τριχόπτωση και προειδοποίηση για τυχόν σχόλια από άλλους ώστε να μην την επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό και ακούμε προσεκτικά της ανησυχίες της</p>	<p>που μπορεί να εμπιστευτεί και ότι θέλει πραγματικά να την βοηθήσει και να την προστατέψει</p>
<p>5.Μείωση του άγχους</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Τόνωση του ηθικού του ασθενούς 	<ul style="list-style-type: none"> • Ψυχολογική υποστήριξη για τόνωση του ασθενούς και αποδοχή της νόσου του 	<ul style="list-style-type: none"> • Ενημερώθηκε ο ασθενής με απλό και κατανοητό τρόπο για τη φύση της ασθένειάς του και απαντήθηκαν με ακρίβεια όλες οι ερωτήσεις που έθεσε 	<ul style="list-style-type: none"> • Ο ασθενής βλέπει ρεαλιστικά την κατάστασή του και προσαρμόστηκε στα καινούργια δεδομένα της ζωής του, με την ψυχολογική υποστήριξη που του δόθηκε

6.2 Περιστατικό 2

Η ασθενής Λ.Σ. εισήλθε στη Ρευματολογική κλινική του Γ.Ν.Π. «Άγιος Αντρέας» στις 12/11/2017. Η ηλικία της ασθενούς είναι 65 ετών. Κατά την εισαγωγή της στο νοσοκομείο, η ασθενής παρουσίαζε τα εξής συμπτώματα: Διάχυτη διόγκωση με στοιχεία φλεγμονής στα δάκτυλα του αριστερού της χεριού και αριστερού αγκώνα, όπως και στο δεξιό καρπό και δεξιό ώμο και έντονους πόνους στα σημεία αυτά. Αναφέρει πρωινή δυσκαμψία κατά τις πρωινές ώρες για 1 ώρα τουλάχιστον αλλά και έντονη ξηροστομία. Έπειτα πραγματοποιήθηκαν λήψη ιστορικού, φυσική εξέταση και οι παρακάτω εξετάσεις: Εργαστηριακός έλεγχος όπου διαπιστώθηκαν υψηλά επίπεδα χοληστερίνης στο αίμα, ακτινογραφία θώρακα και υπερηχογράφημα καρδιάς όπου διαπιστώθηκε μικρού βαθμού στένωση της αορτής και διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Η φαρμακευτική αγωγή που ακολουθεί είναι Methotrexate (MTX), Prezolon και Filicine.

Αξιολόγηση ασθενούς	Αντικειμενικός σκοπός	Προγραμματισμός νοσηλευτικής φροντίδας	Εφαρμογή νοσηλευτικής φροντίδας	Εκτίμηση αποτελέσματος
<p>1. Πρωινή δυσκαμψία και άλγος στα άκρα του καρπού</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Βελτίωση της κινητικότητας και αποφυγή επιδείνωσης • Ανακούφιση από την μυϊκή δυσκαμψία • Ανακούφιση από τον πόνο • Πρόληψη επιπλοκών 	<ul style="list-style-type: none"> • Χορήγηση αναλγητικών και κορτιζόνης μετά από ιατρική οδηγία • Διδασκαλία για αποφυγή επιπλοκών • Χρήση θερμών ή κρύων θεραπευτικών μέσων πχ θερμές ή κρύες κομπρέσες, για την ανακούφιση από την δυσκαμψία και το άλγος • Εφαρμογή φυσικοθεραπείας για διατήρηση εκτέλεσης ενεργητικών κινήσεων • Αποφυγή βαριάς άσκησης, για αποφυγή μεγαλύτερης βλάβης των προσβλημένων αρθρώσεων. 	<ul style="list-style-type: none"> • Έναρξη της φυσικοθεραπείας • Ενημέρωση και επίδειξη ασκήσεων στον ασθενή ώστε να εξασφαλιστεί η συνέχεια της κινητικότητας • Έγινε εξήγηση στον ασθενή για τη σημασία της κίνησης ώστε να διατηρηθεί ο μυϊκός τόνος και η μυϊκή μάζα • Έγινε και επεξήγηση των επιπλοκών από την μη συστηματική λήψη της φαρμακευτικής αγωγής του • Θεραπεία με θερμά λη κρύα μέσα για να διεγείρει την κυκλοφορία και να προκαλέσει χαλάρωση των μυών όπως και ανακούφιση από το άλγος και τη φλεγμονή 	<ul style="list-style-type: none"> • Μετά τη λήψη των παραπάνω μέτρων ο ασθενής εκτελεί το πρόγραμμα φυσικοθεραπείας και παρουσιάζει βελτίωση στην κίνηση • Ο ασθενής κατορθώνει να χρησιμοποιήσει καλύτερα τα άνω άκρα του • Νιώθει ασφάλεια και αυτοπεποίθηση στην εκτέλεση των καθημερινών του αναγκών • Προλήφθηκαν οι επιπλοκές
<p>2.Υψηλά επίπεδα χοληστερίνης</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Μείωση της χοληστερίνης σε φυσιολογικά επίπεδα • Πρόληψη επιπλοκών 	<ul style="list-style-type: none"> • Χορήγηση φαρμάκων που μειώνουν την HDLχοληστερίνη μετά από την ιατρική οδηγία για την θεραπεία της ασθενούς • Προγραμματισμός κατάλληλης διατροφής 	<ul style="list-style-type: none"> • Μετά από συνεννόηση με το διαιτολόγο φροντίστηκε ο ασθενής να λαμβάνει μικρά και συχνά γεύματα • Η διαίτά του περιλαμβάνει τροφές πλούσιες σε Ω3 λιπαρά οξέα, φυτικές ίνες, βιταμίνες και γαλακτοκομικά και 	

		<p>για την μείωση της HDLχοληστερίνης</p> <ul style="list-style-type: none"> • Διακοπή παντελώς του αλκοόλ • Συχνός έλεγχος σωματικού βάρους • Έλεγχος ζωτικών σημείων • Συχνός έλεγχος για ηπατοτοξικότητα 	<p>περιορισμός στο ελάχιστο του αλατιού</p> <ul style="list-style-type: none"> • Χορηγήθηκε μετά την ιατρική οδηγία αγωγή κατά της χοληστερίνης (Crestor) 20mg x 1 • Καθημερινό ζύγισμα • Έλεγχος ζωτικών σημείων κάθε 3 ώρες • Συχνός έλεγχος των επιπέδων των ηπατικών ενζύμων λόγω της θεραπείας για την PA άλλα και για την θεραπεία για την μείωση της χοληστερίνη 	
3. Ψυχολογική υποστήριξη και επικοινωνία με τον ασθενή	<ul style="list-style-type: none"> • Να τονώσουμε το ηθικό της και να μη νιώθει απομονωμένη από το υπόλοιπο κοινωνικό σύνολο 	<ul style="list-style-type: none"> • Προγραμματίζουμε να κάνουμε συζήτηση μαζί της και προσπαθούμε να την εμψυχώσουμε 	<ul style="list-style-type: none"> • Καθόμαστε στο πλάι της και προσπαθούμε ευγενικά να την παροτρύνουμε να μας μιλήσει για αυτήν και τις δραστηριότητές της. Ακούμε προσεκτικά το πρόβλημά της και την εμψυχώνουμε. 	<ul style="list-style-type: none"> • Η ασθενής νιώθει αρκετά ευδιάθετη που αφιερώσουμε έστω και λίγο χρόνο να ασχοληθούμε μαζί της και νιώθει πιο έτοιμη να αντιμετωπίσει την νέα της πρόκληση

Βιβλιογραφία:

1. Porrth C., Matfin G., Pathophysiology: Concepts of altered health states. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins., Philadelphia, 2009 :141-149
2. LeMone P., Burke K., Bauldoff G., Medical-surgical: critical thinking in client care. 5th ed. Upper Saddle River, New Jersey, 2010: 1542-1559
3. Σφηκάκης, Π., Βλαχογιαννάκος, Ι., Δαΐκος, Γ., Καραμανώλης, Γ., Κόκκινος, Α., Κυρτσώνη, Χ., Μακρυλάκης, Κ., Μπολέτης, Ι., Παναγιωτίδης, Π., Παπαθεοδωρίδης, Γ., Τεντολούρης, Ν., Ψυχογιού, Μ.,. Ασκήσεις Σημειολογίας και Διαφορικής Διαγνωστικής στην Παθολογία. Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. 2015: 19-21
4. Wang L, Wang FS, Chang C, Gershwin ME. Breach of tolerance: primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014; **34**: 297– 317
5. Silverstein AM. Paul Ehrlich, archives and the history of immunology. *Nat Immunol* 2005; **6**: 639.
6. Richard ML, Gilkeson G. Mouse models of lupus: what they tell us and what they don't. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000199. Published 2018 Jan 21.
7. Widmaier P, Raff H, Stang K.T. Vander's human physiology: The mechanisms of body function. 13th ed. McGraw-Hill Companies, Inc. New York City. 2014: 760-795
8. Berdel W. E, Bohm M, Classen M, Diehl V, Schmiegel W. Innere Medizin und Differential-diagnose. 4th ed. Urban&Fischer, Munchen. 2010: 2385-2399.
9. Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem*. 2016;60(3):275–301.
10. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. Amsterdam: Elsevier; 2016.
11. A systematic review of the applications of artificial intelligence and machine learning in autoimmune diseases I. S. Stafford, M. Kellermann, E. Mossotto, R. M. Beattie, B. D. MacArthur, S. Ennis NPJ Digit Med. 2020; 3: 30. Published online 2020 Mar 9
12. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; **84**: 223–43.
13. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun* 2007; **29**: 1–9.

14. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015 Oct;278(4):369-95
15. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J. Autoimmun.* 2009;33:197–207.
16. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* 2012;11:754–765.
17. Walsh SJ, Rau LM. Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States. *Am J Public Health.* 2000;90:1463–1466.
18. Simon TA, Kawabata H, Ray N, Baheti A, Suissa S, Esdaile JM. Prevalence of Co-existing Autoimmune Disease in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Adv Ther.* 2017;34(11):2481–2490.
19. Sánchez E, Comeau ME, Freedman BI, et al. Identification of novel genetic susceptibility loci in African American lupus patients in a candidate gene association study. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3493–3501.
20. Agik S, Franek BS, Kumar AA, et al. The autoimmune disease risk allele of UBE2L3 in African American patients with systemic lupus erythematosus: a recessive effect upon subphenotypes. *J Rheumatol.* 2012;39(1):73–78.
21. Hughes LB, Reynolds RJ, Brown EE, et al. Most common single-nucleotide polymorphisms associated with rheumatoid arthritis in persons of European ancestry confer risk of rheumatoid arthritis in African Americans. *Arthritis and Rheumatism.* 2010;62(12):3547–3553
22. Niewold TB, Kelly JA, Kariuki SN, Franek BS, Kumar AA, Kaufman KM, Thomas K, Walker D, Kamp S, Frost JM, Wong AK, Merrill JT, Alarcón-Riquelme ME, Tikly M, Ramsey-Goldman R, Reveille JD, Petri MA, Edberg JC, Kimberly RP, Alarcón GS, Kamen DL, Gilkeson GS, Vyse TJ, James JA, Gaffney PM, Moser KL, Crow MK, Harley JB. IRF5 haplotypes demonstrate diverse serological associations which predict serum interferon alpha activity and explain the majority of the genetic association with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2012 Mar;71(3):463-8.
23. Ko K, Koldobskaya Y, Rosenzweig E, Niewold TB. Activation of the Interferon Pathway is Dependent Upon Autoantibodies in African-American SLE Patients, but Not in European-American SLE Patients. *Front Immunol.* 2013 Oct 1;4:309.

24. Bossini-Castillo L, de Kovel C, Kallberg H, van 't Slot R, Italiaander A, Coenen M, Tak PP, Posthumus MD, Wijmenga C, Huizinga T, van der Helm-van Mil AH, Stoeken-Rijsbergen G, Rodriguez-Rodriguez L, Balsa A, González-Álvaro I, González-Gay MÁ, Gómez-Vaquero C, Franke B; LifeLines Cohort Study, Vermeulen S, van der Horst-Bruinsma Ie, Dijkmans BA, Wolbink GJ, Ophoff RA, Maehlen MT, van Riel P, Merriman M, Klareskog L, Lie BA, Merriman T, Crusius JB, Brouwer E, Martin J, de Vries N, Toes R, Padyukov L, Koeleman BP. A genome-wide association study of rheumatoid arthritis without antibodies against citrullinated peptides. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):e15.
25. Shu SA, Wang J, Tao MH, Leung PS. Gene Therapy for Autoimmune Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Oct;49(2):163-76.
26. Paget SA, Lockshin MD, Loeb S *The Hospital for Special Surgery Rheumatoid Arthritis Handbook Everything You Need to Know* New York: John Wiley & Sons. (2002). p. 32.
27. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, Kavanaugh A, McInnes IB, Solomon DH, Strand V, Yamamoto K. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Feb 8;4:18001.
28. Handout on Health: Rheumatoid Arthritis". National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. August 2014
29. Παπαστεργίου, Κ. & Λαβδανίτη, Μ., 2016. Η χρήση του βελονισμού ως εναλλακτική μέθοδος θεραπείας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. *Περιεγχειρική Νοσηλευτική*, pp.66-74.
30. Παπαστεργίου, Κ., Ξανθοπούλου, Α. & Λαβδανίτη, Μ., 2014. Η κόπωση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. *Επιστημονικά Χρονικά*, pp.254-262.
31. Landré-Beauvais AJ. The First Description of Rheumatoid Arthritis. Unabridged Text of the Doctoral Dissertation Presented in 1800. *Joint Bone Spine*. 2001;68:130–142
32. Kahn MF, Landré-Beauvais AJ. *Joint Bone Spine*. 2001;68:143.
33. Copeman WSC. *A Short History of Gout*. Berkeley and Los Angeles: University of California Press; 1964.
34. Storey GD. Alfred Baring Garrod (1819–1907) *Rheumatology*. 2001;40:1189–1190.
35. Garrod AB. *Treatise on Nature of Gout and Rheumatic Gout*. London: Walton and Maberly; 1859.
36. Garrod AE. *A Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis*. London: Charles Griffin and Company; 1890.

37. Short CL. The Antiquity of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1974;17(3):193–205
38. Wasserman, A., 2011. Diagnosis and Management of Reumatoid Arthritis. *AmericanFamilyPhysician*, pp.1245-1252.
39. Frisell T, Saevarsdottir S, Askling J. Family history of rheumatoid arthritis: an old concept with new developments. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12 (6): 335–43
40. Frisell T, Holmqvist M, Kallberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2773–82
41. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, Jia X, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44(3):291–6.
42. Kurko J, Besenyei T, Laki J, Glant TT, Mikecz K, Szekanecz Z. Genetics of rheumatoid arthritis - a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(2):170–9.
43. Michou L, Croiseau P, Petit-Teixeira E, du Montcel ST, Lemaire I, Pierlot C, et al. Validation of the reshaped shared epitope HLA-DRB1 classification in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R79.
44. du Montcel ST, Michou L, Petit-Teixeira E, Osorio J, Lemaire I, Lasbleiz S, et al. New classification of HLA-DRB1 alleles supports the shared epitope hypothesis of rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1063–8.
45. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506(7488):376–81
46. Messemaker TC, Huizinga TW, Kurreeman F. Immunogenetics of rheumatoid arthritis: Understanding functional implications. *J Autoimmun*. 2015;64:74–81.
47. Lenz TL, Deutsch AJ, Han B, Hu X, Okada Y, Eyre S, et al. Widespread non-additive and interaction effects within HLA loci modulate the risk of autoimmune diseases. *Nat Genet*. 2015;47(9):1085–90.
48. Stanford SM, Bottini N. PTPN22: the archetypal non-HLA autoimmunity gene. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(10):602–11.
49. Chang HH, Liu GY, Dwivedi N, Sun B, Okamoto Y, Kinslow JD, et al. A molecular signature of preclinical rheumatoid arthritis triggered by dysregulated PTPN22. *JCI Insight*. 2016;1(17)

50. Chang HH, Dwivedi N, Nicholas AP, Ho IC. The W620 Polymorphism in PTPN22 Disrupts Its Interaction With Peptidylarginine Deiminase Type 4 and Enhances Citrullination and NETosis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2323–34.
51. Hensvold AH, Magnusson PK, Joshua V, Hansson M, Israelsson L, Ferreira R, et al. Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):375–80.
52. Rakieh C, Nam JL, Hunt L, Hensor EM, Das S, Bissell LA, et al. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1659–66.
53. Klareskog L, Gregersen PK, Huizinga TW. Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2062–6.
54. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010;34(3):J258–65.
55. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Kallberg H, Ronnelid J, Lundberg I, et al. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1072–6.
56. Gan RW, Deane KD, Zerbe GO, Demoruelle MK, Weisman MH, Buckner JH, et al. Relationship between air pollution and positivity of RA-related autoantibodies in individuals without established RA: a report on SERA. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):2002–5
57. Sun G, Hazlewood G, Bernatsky S, Kaplan GG, Eksteen B, Barnabe C. Association between Air Pollution and the Development of Rheumatic Disease: A Systematic Review. *Int J Rheumatol.* 2016;2016:5356307
58. Chang KH, Hsu CC, Muo CH, Hsu CY, Liu HC, Kao CH, et al. Air pollution exposure increases the risk of rheumatoid arthritis: A longitudinal and nationwide study. *Environ Int.* 2016;94:495–9.
59. De Roos AJ, Koehoorn M, Tamburic L, Davies HW, Brauer M. Proximity to traffic, ambient air pollution, and community noise in relation to incident rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect.* 2014;122(10):1075–80.
60. Hart JE, Kallberg H, Laden F, Costenbader KH, Yanosky JD, Klareskog L, et al. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(7):1190–6.

61. Hart JE, Kallberg H, Laden F, Bellander T, Costenbader KH, Holmqvist M, et al. Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):888–94.
62. Essouma M, Noubiap JJ. Is air pollution a risk factor for rheumatoid arthritis? *J Inflamm (Lond)* 2015;12:48.
63. Sundstrom B, Johansson I, Rantapaa-Dahlqvist S. Interaction between dietary sodium and smoking increases the risk for rheumatoid arthritis: results from a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(3):487–93.
64. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Al-Daabil M, Sparks JA, Solomon DH, et al. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(3):959–67.
65. Hu Y, Sparks JA, Malspeis S, Costenbader KH, Hu FB, Karlson EW, et al. Long-term dietary quality and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis.* 2017
66. Di Giuseppe D, Crippa A, Orsini N, Wolk A. Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(5):446.
67. He J, Wang Y, Feng M, Zhang X, Jin YB, Li X, et al. Dietary intake and risk of rheumatoid arthritis—a cross section multicenter study. *Clin Rheumatol.* 2016;35(12):2901–8.
68. Gan RW, Demoruelle MK, Deane KD, Weisman MH, Buckner JH, Gregersen PK, et al. Omega-3 fatty acids are associated with a lower prevalence of autoantibodies in shared epitope-positive subjects at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):147–52.
69. Gan RW, Young KA, Zerbe GO, Demoruelle MK, Weisman MH, Buckner JH, et al. Lower omega-3 fatty acids are associated with the presence of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies in a population at risk for future rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2):367–76.
70. Hu Y, Cui J, Sparks JA, Malspeis S, Costenbader KH, Karlson EW, et al. Circulating carotenoids and subsequent risk of rheumatoid arthritis in women. *Clin Exp Rheumatol.* 2017
71. van de Stadt LA, Witte BI, Bos WH, van Schaardenburg D. Ένας κανόνας πρόβλεψης για την ανάπτυξη αρθρίτιδας σε ασθενείς με οροθετική αρθραλγία. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (12): 1920–6.

72. Turesson C, Bergstrom U, Pikwer M, Nilsson JA, Jacobsson LT. A high body mass index is associated with reduced risk of rheumatoid arthritis in men, but not in women. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2):307–14.
73. Ljung L, Rantapaa-Dahlqvist S. Abdominal obesity, gender and the risk of rheumatoid arthritis - a nested case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):277.
74. Meza-Perez S, Randall TD. Immunological Functions of the Omentum. *Trends Immunol.* 2017;38(7):526–36.
75. Alpizar-Rodriguez D, Pluchino N, Canny G, Gabay C, Finckh A. The role of female hormonal factors in the development of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016
76. Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(2):405–26.
77. Bengtsson C, Malspeis S, Orellana C, Sparks JA, Costenbader KH, Karlson EW. Menopausal factors are associated with seronegative RA in large prospective cohorts: results from the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017
78. Beydoun HA, el-Amin R, McNeal M, Perry C, Archer DF. Reproductive history and postmenopausal rheumatoid arthritis among women 60 years or older: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Menopause.* 2013;20(9):930–5.
79. Pikwer M, Bergstrom U, Nilsson JA, Jacobsson L, Turesson C. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):378–81.
80. Wallenius M, Skomsvoll JF, Irgens LM, Salvesen KA, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al. Postpartum onset of rheumatoid arthritis and other chronic arthritides: results from a patient register linked to a medical birth registry. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):332–6.
81. Peschken CA, Robinson DB, Hitchon CA, Smolik I, Hart D, Bernstein CN, et al. Pregnancy and the risk of rheumatoid arthritis in a highly predisposed North American Native population. *J Rheumatol.* 2012;39(12):2253–60.
82. Kwiecinski J, Rothschild BM. No rheumatoid arthritis in ancient Egypt: a reappraisal. *Rheumatol Int.* 2016;36(6):891–5.
83. Ebringer A, Rashid T. Rheumatoid arthritis is caused by a *Proteus* urinary tract infection. *APMIS.* 2014;122(5):363–8.
84. Frank DN, Pace NR. Molecular-phylogenetic analyses of human gastrointestinal microbiota. *Curr Opin Gastroenterol.* 2001;17(1):52–7.

85. Barra L, Scinocca M, Saunders S, Bhayana R, Rohekar S, Racape M, et al. Anti-citrullinated protein antibodies in unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 2013;65(6):1439–47
86. Kinslow JD, Blum LK, Deane KD, Demoruelle MK, Okamoto Y, Parish MC, et al. Elevated IgA Plasmablast Levels in Subjects at Risk of Developing Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(10):2372–83.
87. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017
88. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038.
89. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018 Apr;32(2):174-187.
90. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1576-82.
91. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2010 Aug;35(1):10-4.
92. Malemba JJ, Mbuyi-Muamba JM, Mukaya J, Bossuyt X, Verschueren P, Westhovens R. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Kinshasa, Democratic Republic of Congo--a population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Sep;51(9):1644-7
93. Kawatkar, A. A., Portugal, C., Chu, L.-H. & Iyer, R. Racial/ethnic trends in incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in a large multi-ethnic managed care population [abstract]. *Arthritis Rheum.* **64**, S1061 (2012)
94. Jiang X, Frisell T, Askling J, Karlson EW, Klareskog L, Alfredsson L, Källberg H. To what extent is the familial risk of rheumatoid arthritis explained by established rheumatoid arthritis risk factors?. *Arthritis & Rheumatology.* 2015 Feb;67(2):352-62.
95. Frisell T, Hellgren K, Alfredsson L, Raychaudhuri S, Klareskog L, Askling J. Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a register-based case-control study in Sweden. *Annals of the rheumatic diseases.* 2016 Jan 1;75(1):183-9

96. Jutley GS, Latif ZP, Raza K. Symptoms in individuals at risk of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Feb;31(1):59-70.
97. Rakieh, C., Nam, J. L., Hunt, L., Hensor, E. M. A., Das, S., Bissell, L. A., & Wakefield, R. J. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(9), 2015 : 1659-1666.
98. van Steenbergen, H. W., Mangnus, L., Reijnerse, M., Huizinga, T. W., & van der Helm-van, A. H. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(10), 2016 : 1824-1830.
99. van Nies, J. A., Alves, C., Radix-Bloemen, A. L., Gaujoux-Viala, C., Huizinga, T. W., Hazes, J. M., ... & Van Der Helm-Van, A. H. Reappraisal of the diagnostic and prognostic value of morning stiffness in arthralgia and early arthritis: results from the Groningen EARC, Leiden EARC, ESPOIR, Leiden EAC and REACH. *Arthritis research & therapy*, 17(1), 2015 : 108.
100. Stack, R. J., van Tuyl, L. H., Sloots, M., van de Stadt, L. A., Hoogland, W., Maat, B., & van Schaardenburg, D. Symptom complexes in patients with seropositive arthralgia and in patients newly diagnosed with rheumatoid arthritis: a qualitative exploration of symptom development. *Rheumatology*, 53(9), 2014 : 1646-1653
101. Molendijk M, Hazes JM, Lubberts E. From patients with arthralgia, pre-RA and recently diagnosed RA: what is the current status of understanding RA pathogenesis? *RMD Open*. 2018 Jan 12;4(1)
102. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, et al. . EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the study group for risk factors for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:638–41
103. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. . 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580–8.
104. Gavrilu BI, Ciofu C, Stoica V. Biomarkers in rheumatoid arthritis, what is new? *J Med Life* 2016;9:144–8.
105. Luime JJ, Colin EM, Hazes JM, Lubberts E. Does anti-mutated citrullinated vimentin have additional value as a serological marker in the diagnostic and prognostic investigation of patients with rheumatoid arthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:337–44.

106. Lee YH, Bae SC, Song GG. Diagnostic accuracy of anti-MCV and anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Z Rheumatol* 2015;74:911–8.
107. Qin X, Deng Y, Xu J, Li TJ, Li S, Zhao JM. Meta-analysis: diagnostic value of serum anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011;31:785–94.
108. Zhu JN, Nie LY, Lu XY, Wu HX. Meta-analysis: compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? *Clin Chem Lab Med*. 2019 Oct 25;57(11):1668-1679.
109. Maksymowych WP, Naides SJ, Bykerk V, Siminovitch KA, van Schaardenburg D, Boers M, Landewé R, van der Heijde D, Tak PP, Genovese MC, Weinblatt ME, Keystone EC, Zhukov OS, Abolhosn RW, Popov JM, Britsemmer K, van Kuijk AW, Marotta A. Serum 14-3-3 is a novel marker that complements current serological measurements to enhance detection of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2104–2113.
110. Turesson C. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly*. 2016 Apr 5;146
111. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62–8.
112. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524–9.
113. Holmqvist ME, Wedren S, Jacobsson LT, Klareskog L, Nyberg F, Rantapaa-Dahlqvist S, et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *J Intern Med*. 2010;268(6):578–85.
114. Chatterjee Adhikari M, Guin A, Chakraborty S, Sinhamahapatra P, Ghosh A. Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis as evidenced by measurement of carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilatation: an observational study. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(5):669–75
115. Sodergren A, Karp K, Boman K, Eriksson C, Lundstrom E, Smedby T, et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R158.

116. Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1301–8.
117. Navarro-Millan I, Yang S, DuVall SL, Chen L, Baddley J, Cannon GW, et al. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration. *Ann Rheum Dis.* 2015
118. Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1914–20.
119. Zink A, Manger B, Kaufmann J, Eisterhues C, Krause A, Listing J, et al. Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1673–6.
120. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492–509.
121. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015.
122. Swedish Society of Rheumatology. Guidelines for the Pharmaceutical Management of Rheumatoid Arthritis. 2011.
123. Spagnolo P, Lee JS, Sverzellati N, Rossi G, Cottin V. The Lung in Rheumatoid Arthritis: Focus on Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Oct;70(10):1544-1554.
124. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1583–91
125. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:372–8.
126. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010;35:1322–8.

127. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, Gabriel SE, Matteson EL. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol* 2011;38:983–9.
128. Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1483–9.
129. Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, Nishino M, Wu G, Osorio JC, et al. Detection of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1403–12.
130. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev* 2015;24:1–16.
131. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):480–9.
132. Ljung L, Askling J, Rantapaa-Dahlqvist S, Jacobsson L. The risk of acute coronary syndrome in rheumatoid arthritis in relation to tumour necrosis factor inhibitors and the risk in the general population: a national cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(3):R127.
133. Bergstrom U, Jacobsson LT, Nilsson JA, Berglund G, Turesson C. Pulmonary dysfunction, smoking, socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(11):2005–13
134. Pikwer M, Bergstrom U, Nilsson JA, Jacobsson L, Turesson C. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):378–81.
135. Pikwer M, Giwercman A, Bergstrom U, Nilsson JA, Jacobsson LT, Turesson C. Association between testosterone levels and risk of future rheumatoid arthritis in men: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):573–9.
136. van't Land H, et al. The association between arthritis and psychiatric disorders; results from a longitudinal population-based study. *J Psychosom Res.* 2010;68:187–193.
137. Lee YC, et al. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:59–68.

138. Covic T, et al. Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) and the hospital, Anxiety and Depression Scale (HADS) BMC Psychiatry. 2012;12:6.
139. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76((6)):948–59.
140. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2013 Aug;9((1)):30.
141. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2018 Feb;4:18001.
142. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. RMD Open. 2017 Jan;3((1)):e000404.
143. Silva JC, Mariz HA, Rocha LF, Jr, Oliveira PS, Dantas AT, Duarte AL, et al. Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. Clinics (São Paulo) 2013 Jun;68((6)):766–71.
144. Sailaja AK. An overall review on rheumatoid arthritis. Journal of Current Pharma Research. 2014;4:1138–43.
145. Kumar P, Banik S. Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2013 Aug;6:35–43.
146. Rein P, Mueller RB. Treatment with Biologicals in Rheumatoid Arthritis: an Overview. Rheumatol Ther. 2017 Dec;4((2)):247–61.
147. den Broeder AA, van Herwaarden N, van den Bemt BJ. Therapeutic drug monitoring of biologicals in rheumatoid arthritis: a disconnect between beliefs and facts. Curr Opin Rheumatol. 2018 May;30((3)):266–75.
148. Lis K, Kuzawińska O, Białkowiec-Iskra E. Tumor necrosis factor inhibitors - state of knowledge. Arch Med Sci. 2014 Dec;10((6)):1175–85.
149. Perpétuo IP, Caetano-Lopes J, Rodrigues AM, Campanilho-Marques R, Ponte C, Canhão H, et al. Effect of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy on Osteoclasts Precursors in Rheumatoid Arthritis. BioMed Res Int. 2017;2017:2690402

150. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res*. 2015 Mar;116((7)):1254–68.
151. Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des Devel Ther*. 2013 Dec;8:87–100.
152. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med*. 2013 Apr;11((1)):88.
153. Gómez-Gómez GJ, Masedo Á, Yela C, Martínez-Montiel MP, Casís B. Current stage in inflammatory bowel disease: what is next? *World J Gastroenterol*. 2015 Oct;21((40)):11282–303.
154. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, Clark JD, Telliez JB, Dowty ME, et al. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Mar-Apr;34((2)):318–28.
155. Louie GH, Ward MM. Changes in the rates of joint surgery among patients with rheumatoid arthritis in California, 1983-2007. *Ann Rheum Dis*. 2010 May;69((5)):868–71
156. Escott-Stump S. *Nutrition and Diagnosis-Related Care*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
157. Cooney JK, Law RJ, Matschke V, Lemmey AB, Moore JP, Ahmad Y, et al. Benefits of exercise in rheumatoid arthritis. *J Aging Res*. 2011 Feb;2011:681640.
158. Zitnay JL, Li Y, Qin Z, San BH, Depalle B, Reese SP, et al. Molecular level detection and localization of mechanical damage in collagen enabled by collagen hybridizing peptides. *Nat Commun*. 2017 Mar;8:14913.
159. Nakamura S, Suzuki K, Iijima H, Hata Y, Lim CR, Ishizawa Y, et al. Identification of baseline gene expression signatures predicting therapeutic responses to three biologic agents in rheumatoid arthritis: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jul;18((1)):159
160. González-Álvaro I, Ortiz AM, Seoane IV, García-Vicuña R, Martínez C, Gomariz RP. Biomarkers predicting a need for intensive treatment in patients with early arthritis. *Curr Pharm Des*. 2015;21((2)):170–81.
161. Sturgeon JA, Finan PH, Zautra AJ. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(9):532-542.
162. Bąk E, Marcisz C, Borodzicz A, Sternal D, Krzemińska S. Comparison of health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis during conventional or

- conventional plus biological therapy in Poland. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:223–31
163. Chancay M, Guendsechadze S, Blanco I. Types of pain and their psychosocial impact in women with rheumatoid arthritis. *Women's Midlife Health*. 2019;5:3.
164. Gujral S, Aizenstein H, Reynolds CF 3rd, Butters MA, Erickson KI. Exercise effects on depression: Possible neural mechanisms. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017;49:2-10.
165. Cooney GM, Dwan K, Greig CA, et al. Exercise for depression. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;9:CD004366.
166. Singh MK, Gotlib IH. The neuroscience of depression: implications for assessment and intervention. *Behaviour research and therapy*. 2015. November;62:60–73.
167. Marrie RA, Hitchon CA, Walld R, et al. Increased Burden of Psychiatric Disorders in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(7):970-978
168. Vallerand IA, Lewinson RT, Frolkis AD, et al. Depression as a risk factor for the development of rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *RMD Open* 2018
169. Nerurkar L, Siebert S, McInnes IB, Cavanagh J. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *Lancet Psychiatry* 2018; 6:164–173.
170. Wiedlocha M, Marcinowicz P, Krupa R, et al. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 80 (Pt C):217–226.
171. Sturgeon JA, Finan PH, Zautra AJ. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(9):532-542.
172. Mikuls, T. R., Padala, P. R., Sayles, H. R., Yu, F., Michaud, K., Caplan, L., Kerr, G. S., Reimold, A., Cannon, G. W., Richards, J. S., Lazaro, D., Thiele, G. M., & Boscarino, J. A. Prospective study of posttraumatic stress disorder and disease activity outcomes in US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*, 2013;65(2), 227–234.
173. Firth J, Snowden N, Ledingham J, Rivett A, Galloway J, Dennison EM, MacPhie E, Ide Z, Rowe I, Kandala N, Jameson K; BSR National Audit Project Working Group. The first national clinical audit for rheumatoid arthritis. *Br J Nurs*. 2016 Jun 9-22;25(11):613-7.
174. Ataoglu, S., Ankarali, H., Ankarali, S., & Pasin, O. Determination of the appropriate quality of life scale for patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Ankara Medical Journal*. 2018 18(4), 612-627.

175. Euesden, J., Matcham, F., Hotopf, M., Steer, S., Cope, A. P., Lewis, C. M., & Scott, I. C. The relationship between mental health, disease severity, and genetic risk for depression in early Rheumatoid Arthritis. *Psychosomatic medicine*. 2017. 79(6), 638-645
176. Harnett, J. The complementary approach: Omega-3 fatty acid use in managing rheumatoid arthritis?. *Australian Pharmacist*. 2017. 36(3), 50.
177. Ndosu, M., Johnson, D., Young, T., Hardware, B., Hill, J., Hale, C., ... & Adebajo, A. Effects of needs-based patient education on self-efficacy and health outcomes in people with rheumatoid arthritis: a multicentre, single blind, randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016. 75(6), 1126-1132.
178. Schmajuk, G., & Yazdany, J. Leveraging the electronic health record to improve quality and safety in rheumatology. *Rheumatology international*. 2017. 37(10), 1603-1610.
179. Frank-Bertoncelj, M., Klein, K., & Gay, S. Interplay between genetic and epigenetic mechanisms in rheumatoid arthritis. *Epigenomics*. 2017. 9(4), 493-504.
180. Garcia-Morales, J. M., Lozada-Mellado, M., Hinojosa-Azaola, A., Llorente, L., Ogata-Medel, M., Pineda-Juarez, J. A., ... & Castillo- 136 Martinez, L. Effect of a dynamic exercise program in combination with Mediterranean diet on quality of life in women with Rheumatoid Arthritis. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2019. 10.1097.
181. Richter, M. D., Crowson, C. S., Matteson, E. L., & Makol, A. Orthopedic surgery among patients with Rheumatoid Arthritis: A population-based study to identify risk factors, sex differences, and time trends. *Arthritis care & research*. 2018. 70(10), 1546-1550.
182. Larkin, L., Kennedy, N., Fraser, A., & Gallagher, S. 'It might hurt, but still it's good': People with rheumatoid arthritis beliefs and 137 expectations about physical activity interventions. *Journal of health psychology*. 2017. 22(13), 1678-1690.
183. Hammam, N., Ezeugwu, V. E., Rumsey, D. G., Manns, P. J., & Pritchard-Wiart, L. Physical activity, sedentary behavior, and long-term cardiovascular risk in individuals with rheumatoid arthritis. *The Physician and sportsmedicine*. 2019. 5, 1-8.
184. England, B. R., Baker, J. F., Sayles, H., Michaud, K., Caplan, L., Davis, L. A., & Kerr, G. S. Body mass index, weight loss, and cause-specific mortality in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care & research*. 2018. 70(1), 11-18.