

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Revmatoidní artritida

Bakalářská práce

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Rheumatoid arthritis

Bachelor work

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Sabina Vebrová**
Osobní číslo: **C17232**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Revmatoidní artritida**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se revmatoidní artritidy.
2. V úvodu popsat výskyt nemoci, etiologii a rizikové faktory.
3. V dalších kapitolách uvést klinický obraz a diagnostiku tohoto onemocnění.
4. Popsat možnosti léčby revmatoidní artritidy.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2019**
Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2020**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne

.....

Sabina Vebrová

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych poděkovat Mgr. Šárce Štěpánkové, Ph.D. za vedení mé bakalářské práce, cenné rady a odborný dohled při zpracování této práce.

ANOTACE

Bakalářská práce popisuje chronické autoimunitní onemocnění nazývané revmatoidní artritida, které se projevuje zánětlivou infiltrací kloubů. Práce je zaměřena hlavně na diagnostiku a léčbu onemocnění. V úvodu jsou zmíněny nejpravděpodobnější příčiny vzniku onemocnění a rizikové faktory, které se podílejí na rozvoji revmatoidní artritidy, a klinický obraz.

KLÍČOVÁ SLOVA

revmatoidní artritida, léčba, diagnostika, synovitida

TITLE

Rheumatoid arthritis

ANNOTATION

This Bachelor thesis describes a chronic autoimmune disease called rheumatoid arthritis which is manifested by an inflammatory infection of the joints. The thesis is focused mainly on the diagnosis and treatment of this disease. The introduction mentions the most likely causes of the emergence of the disease and the risk factors involved in its development and the clinical picture.

KEYWORDS

rheumatoid arthritis, therapy, diagnostics, synovitis

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Buňky IS, které se podílejí na tvorbě synoviálního zánětu....	15
Obrázek 2 Deformity kloubů prstů - labutí šíje a knoflíková dírka.....	18
Obrázek 3 Princip nepřímé imunofluorescence.....	28
Obrázek 4 Strukturní vzorec metotrexátu.....	36

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Klasifikační kritéria pro RA z roku 2010	20
--	----

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ACR	Americká vysoká škola revmatologie (American College of Rheumatology)
AMK	aminokyselina
ANA	antinukleární protilátky (antinuclear antibody)
Anti-CCP	anticyklická citrulinovaná peptidová protilátka (anti-cyclic citrullinated peptide)
CRP	C-reaktivní protein
CT	počítačová tomografická zobrazovací metoda
DMARDs	antirevmatická léčiva modifikující onemocnění (disease modifying antirevmatic drugs)
ELISA	enzymová imunoanalýza (enzyme-linked immuno sorbent assay)
ESR	rychlost sedimentace erytrocytů
EULAR	Evropská liga proti revmatismu (European League against Rheumatism)
HLA	lidský leukocytární antigen (human leukocyte antigen)
JAK	Janus kináza
MCP	metakarpofalangeální kloub (metacarpophalangeal)
MR	magnetická rezonance
MTP	metatarzofalangeální kloub (metatarsophalangeal)
NSAID	nesteroidní antirevmatika (non-steroidal anti-inflammatory drugs)
PAD	peptidylarginin deimináza
PIP	proximální interfalangeální kloub (proximal interphalangeal)
RA	revmatoidní artritida
RF	revmatoidní faktor
TENS	transkutánní elektrická stimulace
TNF- α	tumor nekrotizující faktor α

Obsah

1	Úvod.....	13
2	Revmatoidní artritida	14
2.1	Výskyt onemocnění	14
2.2	Etiologie onemocnění.....	14
2.3	Rizikové faktory.....	16
2.3.1	Genetické faktory	16
2.3.2	Faktory související se životním prostředím	16
2.3.3	Další rizikové faktory	17
2.4	Klinický obraz	18
2.4.1	Celkové projevy.....	18
2.4.2	Artikulární projevy	18
2.4.3	Extraartikulární projevy.....	19
3	Diagnostika revmatoidní artritidy	19
3.1	Doba trvání symptomů	20
3.2	Sérologická diagnostika revmatoidní artritidy	20
3.2.1	Revmatoidní faktor	20
3.2.2	Anti-cyklická citrulinovaná protilátka.....	24
3.3	Diagnostika zánětlivých markerů.....	26
3.3.1	Reaktanty akutní fáze.....	26
3.3.2	C-reaktivní protein.....	26
3.3.3	Sedimentace erytrocytů.....	27
3.4	Doplňující sérologické vyšetření.....	27
3.4.1	Antinukleární autoprotiátky	27
3.5	Počet a místo postižení kloubů	29
3.6	Další možné diagnostické metody.....	29
3.6.1	Artrocentéza.....	29

3.6.2	Zobrazovací techniky	30
3.6.3	Diferenciální diagnostika	32
4	Léčba	33
4.1	Medikamentózní léčba	34
4.1.1	Nesteroidní antirevmatika.....	34
4.1.2	Antirevmatická léčiva modifikující onemocnění	35
4.1.3	Glukokortikoidy.....	38
4.2	Nefarmakologická podpůrná léčba.....	39
4.2.1	Kinezioterapie	39
4.2.2	Fyzioterapie.....	40
4.2.3	Studená/teplá aplikace	40
4.2.4	Elektrická stimulace	40
4.2.5	Hydroterapie a lázeňská léčba	41
4.2.6	Ortopedie	42
4.2.7	Chirurgická léčba	42
5	Závěr	45
6	Citace	47

1 Úvod

První zmínka o revmatoidní artritidě je z roku 1800 v disertační práci Landré-Beauvaise. Landré-Beauvais byl lékařem ve Francii v azylovém domě, kde si všiml příznaků, které nemohl přirovnat k žádnému onemocnění, které znal. K těmto příznakům patřila bolest kloubů. Na rozdíl od dny touto nemocí trpěly spíše chudé ženy, nežli bohatí muži. Francouzský lékař pojmenoval toto onemocnění jako Goutte Asthé'nique Primitive tedy primární astenická dna. (ENTEZAMI et al, 2011)

Revmatoidní artritida je definována jako systémový chronický zánět. Nemoc se projevuje nejčastěji polyartikulární synovitiidou, ve výjimečných případech monoartikulární a oligoartikulární synovitiidou. Příznaky onemocnění jsou bolest a destrukce kloubů. Pro úspěšnou léčbu je důležitá včasná návštěva lékaře a včasná diagnostika onemocnění. (KOURILOVITCH et al, 2014)

Pro diagnostikování onemocnění je důležité trvání klinických příznaků po dobu nejméně 6 týdnů. Do klinických příznaků patří ranní ztuhlost, artritida ve 3 malých kloubech a více, přítomnost revmatoidních uzlíků, pozitivní rentgenový nález a pozitivní laboratorní testy na revmatoidní faktor a další. Tyto klinické projevy vycházejí z klasifikačních kritérií, které stanovili ACR a EULAR. (BROOKS et al, 2006)

2 Revmatoidní artritida

2.1 Výskyt onemocnění

Revmatoidní artritida (RA) je autoimunitní chronické onemocnění, které postihuje 0,5–1 % světové populace. V České republice trpí RA 0,61 % lidí. Revmatoidní artritida ovlivňuje délku a kvalitu života pacientů. Ženám se zkracuje život asi o deset let a mužům průměrně o čtyři roky. (BOYADZIEVA et al, 2018)

2.2 Etiologie onemocnění

Etiologie tohoto onemocnění zůstávala mnoho let neobjasněná. V posledních letech se zjistilo, že se skládá z více faktorů. Těmito faktory jsou faktory životního prostředí, genetické a ostatní faktory ovlivňující RA. Nejsilnější účinek z genetického hlediska na rozvoj autoimunitních onemocnění včetně RA mají alely lidských leukocytárních antigenů (HLA) patřící do II. třídy. Do části týkající se životního prostředí patří např. cigaretový kouř a mikrobiom. Dochází ke vzniku abnormalit v buněčné i humorální imunitní odpovědi a tím se objevují autoprotilátky jako je revmatoidní faktor, protilátky namířené na posttranslačně modifikované proteiny, imigrace T,B-lymfocytů do synovia. (SCHERER et al, 2020)

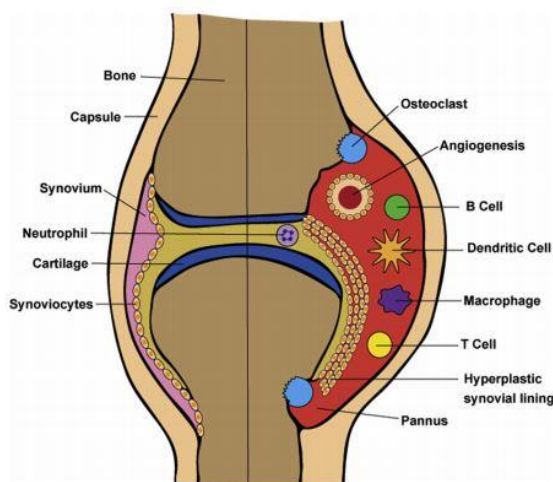
Do genetické části patří mimo jiné hlavně lokusy antigenů HLA-DR4, HLA-DRB1. Lidské leukocytární antigeny jsou součástí tzv. lidského histokompatibilního systému člověka. Geny těchto protilátek se nacházejí většinou obratlovců, a to na chromozomu č. 6. Dělí se na tři hlavní třídy HLA genů. Jsou to třída I (A, B, C), třída II (DP, DM, DR,..) a třída III. Zmíněné důležité HLA geny pro RA jsou součástí třídy II. (ALAM et al, 2017)

Běžně identifikovatelné alely u autoimunitních onemocnění včetně RA jsou již zmíněné HLA-DR4, HLA-DR1, které specifikuje tzv. sdílený motiv. Sdílený motiv je soubor pěti aminokyselin v poloze 70–74 řetězce těchto HLA alel, které kódují pozitivně nabitou vazbu peptidu P 4, který se označuje jako tzv. sdílený epitop. U pacientů, kteří jsou pozitivní na anticitrulinované protilátky, bývají přítomny HLA-DR4 a HLA-DR1 alely. (SCHERER et al, 2020)

Dále polymorfismus přítomen v genu PTPN22 může vést ke snížení citlivosti aktivace T-lymfocytů. Také se předpokládá, že může vést k hypercitrulinaci, protože dojde ke změně interakce PTPN22 a peptidylarginin

deiminázy (PAD). Peptidylarginin deimináza je enzym zodpovědný za citrulinaci. (DEANE et al, 2017)

Synoviální zánět způsobují imunitní buňky (viz obrázek 1), které infiltrovaly do synoviální tkáně kloubu spolu s kloubním výpotkem, který obsahuje leukocyty. Revmatická synoviální tekutina obsahuje hlavně neutrofilní granulocyt, poté T-lymfocyt a monocyty (makrofágy). Pro RA je specifická přítomnost právě velkého počtu neutrofilů v synoviální tekutině. Zajímavostí je, že neutrofilie mohou a nemusí být přítomny v synoviální tkáni. B-lymfocyty jsou naopak přítomny v synoviální tkáni a v tekutině téměř chybí. Infiltrací dochází tedy k rozvoji destruktivních procesů, které vznikají hlavně díky monocytům a synoviálním fibroblastům. Monocyty u RA jsou více tvořeny v kostní dřeni, kolují kratší dobu v krvi a jsou dříve uvolňovány oproti fyziologickým monocytům. Po infiltraci do synoviální tekutiny a tkáně se monocyty mění na aktivní typ. Předpokládá se, že aktivní monocyty vzniká buď určitým spouštěčem v kloubu, nebo určitými mechanismy v krvi. (SCHERER et al, 2020)



Obrázek 1 Buňky IS, které se podílejí na tvorbě synoviálního zánětu (SCHERER et al, 2020)

Bylo také zjištěno, že pro snadnější infiltraci do synoviální tkáně potřebují fagocyty a B-lymfocyty přenašeče. Tímto přenašečem v RA synoviu je chemokin CXCL 13. CXCL 13 usnadňuje přenos B-lymfocytů do synovia. Chemokin může být produkován monocytami nebo je produkován aktivovanými T-buňkami. (SCHERER et al, 2020)

2.3 Rizikové faktory

Mezi rizikové faktory, díky kterým se může rozvinout RA, patří genetické faktory, faktory spojené s životním prostředím a ostatní rizikové faktory. (DEANE et al, 2017)

2.3.1 Genetické faktory

Mezi genetické faktory patří výskyt nemoci v rodině. Pokud člen rodiny má diagnostikovanou RA, tak jeho potomek má 40–50 % pravděpodobnost, že mu bude diagnostikována séropozitivní RA. Nejsilnější rizikový genetický faktor je však dědičnost kódovaná geny HLA antigenů. Předpokládá se, že pravděpodobnost této dědičnosti je asi 40 %. Bylo provedeno mnoho studií zabývajících se studií genomu člověka a bylo zjištěno, že s RA je spojeno více než 100 lokusů, které mají však nízkou účinnost. Dědičnost u těchto lokusů se předpokládá okolo 5 %. Z těchto lokusů je nejsilnější polymorfismus genu PTPN22. (DEANE et al, 2017)

2.3.2 Faktory související se životním prostředím

Mezi rizikové faktory související se životním prostředím patří cigaretový kouř, znečištěné ovzduší, vysoká spotřeba červeného masa, obezita, malý příjem vitamínu D, oxid křemičitý, sodík. Pro snížení rizika vzniku RA se doporučuje konzumace ryb a příjem omega-3 mastných kyselin, pít alkohol jen velmi zřídka, jíst zdravě. (DEANE et al, 2017)

Mikrobiom

Mikrobiom je fyziologicky tvořen komensálními bakteriemi žijícími v symbióze s člověkem. Přemnožení patogenů a nedostatek symbiotických bakterií vede ke tvorbě „dysbiotického“ mikrobiomu. Zejména na povrchu sliznic (plíce, ústní dutina) jsou již dlouhou dobu zkoumány bakterie jako možné faktory způsobující RA. Studie identifikovaly bakterii *Porphyromonas gingivalis* jako bakterii podílející se na tvorbě periodontálního onemocnění. Studie popisují, že periodontální onemocnění mají vliv na rozvoj RA. Jedná se tedy o patogen, který by mohl způsobovat RA. Fakt, že tato bakterie vytváří peptidylarginin deiminázu a enolázu, je klíčový pro vznik RA. Peptidylarginin deimináza má schopnost vytvářet antigeny a citrulinace *in vitro*. Také samotný PAD může podléhat autocitrulinaci, na což reaguje lidský imunitní systém tvorbou protilátek. Tyto

protilátky byly detekovány u revmatiků. Protilátky anti-enolázové zkříženě reagují s citrulinovanou bakteriální enolázou, což ukazuje na možnost tvorby autoimunitní reakce pomocí tzv. molekulární mimikry. Protilátky proti této bakterii byly detekovány u ACPA a pozitivních jedinců na revmatoidní faktor (RF). (MARTINS et al, 2019)

Další možnou bakterií je např. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, u které se prokázalo, že produkuje leukotoxin A, který může indukovat citrulinaci v neutrofilech, a tím tvořit autoantigen. Na přítomnosti tohoto autoantigenu může záviset tvorba autoprotilátek podílejících se na RA. (DEANE et al, 2017)

Cigaretový kouř

Nejdůležitější rizikový faktor životního prostředí je cigaretový kouř. Kouření cigaret u RA představuje 25% populační riziko. U pacientů, kteří mají pozitivní testy na ACPA a RF, představuje kouření až 35% populační riziko. Studie prokazují i špatné odpovídání léčby revmatických pacientů oproti nekuřákům. Podrobnosti patogeneze jsou však nadále předmětem výzkumu. Bylo také zjištěno, že kouření je mnohem kritičtější pro rozvoj RA u mužů než u žen. (KARLSON et al, 2012)

Do budoucna je pro lékaře důležitá včasná předpověď vzniku RA. Zatím bylo zjištěno, že důležitým rizikovým faktorem pro včasnou předpověď je přítomnost HLA antigenů. Další výše zmíněné faktory (př. kouření) mají menší míru přesnosti pro předpovídání onemocnění. (DEANE et al, 2017)

2.3.3 Další rizikové faktory

Ženské pohlaví

Ženy tvoří větší část nemocných s RA. To, proč jsou ženy více náchylné, se stalo předmětem výzkumu. Studie popisují možnou hormonální úlohu. Byla např. popsána vyšší pravděpodobnost rozvoje onemocnění u žen s dřívější menopauzou. (RUIZ-ESQUIDE et al, 2012)

Faktory snižující rozvoj tohoto onemocnění jsou nejspíše: delší užívání hormonální antikoncepce, těhotenství, kojení a dřívější menarche. (RUIZ-ESQUIDE et al, 2012)

2.4 Klinický obraz

Revmatoidní artritida je nejčastěji symetrické polyartikulární onemocnění kloubů s možností extraartikulárního projevu. Mimořádně se může vyskytovat jako asymetrické onemocnění, oligoartikulární nebo monoartikulární. Nejčastěji dochází ke vzniku deformit na kloubech ruky. Mimo kloubů může postihovat i jiné orgány např. srdce, kůži, plíce, oči nebo ledviny. (GULATI et al, 2018)

2.4.1 Celkové projevy

Mezi projevy onemocnění patří únava. Pacienti popisují ranní ztuhlost, která trvá déle než jednu hodinu. Někteří pacienti si mohou také stěžovat na ztrátu chuti k jídlu, hubnutí nebo mohou mít zvýšenou teplotu. (JEFFERY et al, 2010)

2.4.2 Artikulární projevy

Nejdříve dochází ke vzniku otoků, deformit a k omezení pohybu v oblasti horních končetin. Konkrétně se vyšetřují hlavně interfalangeální klouby a metakarpofalangeální klouby (MCP). Zvlášť se vyšetřuje zápěstí, loket a rameno. Otoky a deformity v oblasti distálních interfalangeálních kloubů nebývají obvykle spojovány s RA, naopak MCP klouby a proximální interfalangeální klouby (PIP) jsou spojovány vždy s RA. Deformity v oblasti prstů se nazývají „knoflíková dírka“, „labutí šíje“ (viz obrázek 2) a „Z-palec“. (GULATI et al, 2018)



Obrázek 8 Deformity kloubů prstů - labutí šíje a knoflíková dírka (KHURANA et al, 2005)

Deformita „knoflíková dírka“ je způsobena flexí v PIP kloubu a hyperextenzí v distálním interfalangeálním kloubu. Deformita „labutí šíje“ je způsobena hyperextenzí v PIP kloubu a flexí v distálním interfalangeálním

kloubu. „Z-palec“ vzniká flexí MCP kloubu a hyperextenzí interfalangeálního kloubu do 90°. K deformitám dochází vlivem poškození kloubního pouzdra spolu s poškozením šlach. Zánět šlach vede k bolesti prstů. Tvorba uzlů je hmatatelná podél šlachy. Přítomná synovitida může vést ke vzniku syndromu karpálního tunelu a neuropatií. (GULATI et al, 2018)

2.4.3 Extraartikulární projevy

Na kůži se tvoří revmatické uzly - pevné gumovité útvary, které jsou nejčastěji u séropozitivních jedinců. Dalšími projevy na kůži může být vaskulitida nebo purpura. Komplikací u RA bývá často vznik aterosklerózy, který přímo souvisí se stupněm zánětu. Když se zmenší zánět, sníží se i riziko vzniku aterosklerózy. Dále se vyskytuje revmatoidní vaskulitida, která je patrná jako petechie či purpura. Přítomnost vaskulitidy je v případě RA vzácná, ale její přítomnost značí vážný stav pacienta. Revmatikové velmi často trpí normocytární anemií, která je spojena s aktivitou onemocnění. Dále může být anémie vyvolána léky jako je např. metotrexát, který způsobuje nízký obsah kyseliny listové. (GULATI et al, 2018)

3 Diagnostika revmatoidní artritidy

Diagnostikování revmatoidní artritidy vychází z důkladné anamnézy a vyšetření pacienta specialistou. American College of Rheumatology (ACR) a Evropská liga proti revmatismu (EULAR) stanovily v roce 2010 celkem čtyři nová kritéria (viz tabulka 1) pro diagnostikování RA. Kritérii jsou sérologické abnormality, zvýšené zánětlivé markery a počet a místo postižených kloubů. (LITTLEJOHN et al, 2018)

Evropská liga proti revmatismu a ACR v roce 2010 zveřejnily nová klasifikační kritéria. Klasifikace se liší od diagnostikování onemocnění tím, že klasifikačním cílem je definovat populaci pro výzkumné účely. Cílem diagnostikování je jedinec. Neexistuje správný nástroj pro včasné diagnostikování RA, proto se využívají klasifikační kritéria z roku 2010. Jedinou podmínkou, aby klasifikační kritéria mohla být použita, je že pacient musí mít synovitidu aspoň v jednom malém kloubu. (LLOPIS et al, 2017)

Tabulka 1 Klasifikační kritéria pro RA z roku 2010 (MJAAVATTEN et al, 2013)

počet postižených kloubů	body
1 velký kloub	0
2–10 velkých kloubů	1
1–3 malé klouby	2
4–10 malých kloubů	3
více než 10 kloubů (včetně 1 malého kloubu)	5
sérologické abnormality	
negativní RF + anti-CPP	0
nízká pozitivita RF a anti-CCP	2
vysoká pozitivita RF i anti-CPP	3
doba trvání symptomů	
méně než 6 týdnů	0
více než 6 týdnů	1
zánětlivé markery	
normální CRP a ESR	0
vysoký CRP a ESR	1

3.1 Doba trvání symptomů

Pro revmatologa má trvání příznaků předvídající hodnotu. Trvání příznaků u pacienta déle než šest týdnů, značí revmatoidní artritidu. Udělování bodů je uvedeno v tabulce č. 1. (VISSER, 2005)

3.2 Sérologická diagnostika revmatoidní artritidy

Sérologické testy se provádějí na základně klinického podezření na onemocnění. Standardně se provádí test na revmatoidní faktor, anticitrulinované peptidy, zánětlivé markery, kompletní krevní obraz, antinukleární protilátky. (LITTLEJOHN et al, 2018)

3.2.1 Revmatoidní faktor

Revmatoidní faktor je globulin, který má vysokou molekulovou hmotnost, patří do třídy imunoglobulinu IgM a je produkován buňkami imunitního systému (IS). Imunoglobuliny, buňky imunitního systému, napadají za fyziologických podmínek buňky těla cizí, jako jsou viry a bakterie, ale v případě tohoto autoimunitního onemocnění napadají zdravou tkáň. Způsobují záněty kloubu a tím mohou vyvolat vznik RA. Dohromady s IgG tvoří imunokomplex, RF se váže na místo FC-části těžkého řetězce IgG a to pouze za předpokladu, že je molekula

IgG denaturována fyzikálními nebo chemickými vlivy. Revmatoidní faktor patří mezi důležitá kritéria diagnostiky časně RA, a čím vyšší je jeho hodnota, tím vyšší je míra poškození. Nejvíce se přítomnost RF hodnotí ze séra, ale může být přítomen i v synoviální tekutině a v serózních výpotcích pacientů. (ALEXANDER, 2014)

Patologicky působící RF protilátky, které jsou vysoce afinitní k IgG, se nacházejí v synoviální membráně postiženého kloubu, kde jsou vyprodukovány B-buňkami. Tyto B-buňkami vytvořené protilátky, na rozdíl od běžně se vyskytujících protilátek u zánětlivých a infekčních procesů, vykazují vysoký stupeň somatické mutace. (ALLARD-CHAMARD et al, 2019)

V roce 1940 byla skandinávským vědcem panem Waalerem popsána aglutinace mezi sérovou protilátkou pacienta a ovčími erytrocyty jako diagnostický test pro RA. Nezávisle na objevu pana Waalera byl test popsán v roce 1948 v New Yorku panem Rosem a jeho týmem. Z důvodu špatné komunikace za 2. světové války nebyl Waalerův objev zveřejněn. V současnosti bylo pozorování obou vědců potvrzeno. Upravený test dle Rose-Waalera se používá v diagnostice RA jako pomocný. (ALEXANDER, 2014)

Během původního testu dle Waalera se nejdříve odstraní komplement zahříváním na 56 °C po dobu 30 minut. Dále se připravily dvě ředící sady sér, z nichž do jedné se přidaly ovčí erytrocyty (promyté solným roztokem). Problémem tohoto původního testu je, že poskytuje určitou koncentraci heterofilních aglutininů, které nalézáme i v séru lidí, kteří nemají RA. K druhé ředící sadě se přidají senzibilizované ovčí erytrocyty, které byly senzibilizovány subaglutinační dávkou králičích protilátek namířených proti ovčím erytrocytům. Po inkubaci při 37 °C se odečtou oba titry ovčích erytrocytů. Pokud vypočítaný kvocient, tedy diferenční aglutinační titer mezi senzibilizovanými a nesenzibilizovanými titry je vyšší jak 8, značí to pozitivní výsledek aglutinace. Titr pozitivní na RA je obvykle u senzibilizovaného vyšší než u nesenzibilizovaného titru. Nevýhodou původního testu bohužel je, že může být falešně negativní z důvodů přítomnosti heterofilních aglutininů. (ALEXANDER, 2014)

V roce 1950 byl původní test upraven tak, že se nejdříve nechá sérum reagovat s nesenzibilizovanými buňkami. Tím se zabrání vzniku heterofilních aglutininů. Test je znám pod zkratkou S.C.A.T., tedy jako test aglutinace ovčích buněk, a je využíván více. Pozitivní test (séropozitivní) je asi u 65–70 % pacientů s RA. Studie prokázaly, že 1/3 nemocných zůstává sérologická. Jedná se o nespecifický ukazatel RA, protože poskytuje pozitivitu i u jiných onemocnění. Druhá třetina může být střídavě pozitivní a negativní v průběhu onemocnění a poslední třetina je trvale séropozitivní. Testy na RF mohou poskytovat pozitivní výsledek i u jiných autoimunitních onemocnění jako je onemocnění lupus erythematoses a Sjörgensonův syndrom. Séropozitivní test může vyjít např. i u onkologických onemocnění nebo u bakteriálních enterokartritid. Není to tedy test specifický pro RA. (ALEXANDER, 2014)

Pozitivita pacientů s RA znamená horší prognózu oproti pacientům s negativním výsledkem testu. Glynn, Holborow a Johnson v roce 1957 na základě testů prováděných na zvířatech popsali pokus mezi protilátkou IgM (RF) a IgG po tom, co je IgG denaturována. Pokud se sérum pacienta s RA oddělí ultracentrifugací, tak ke sražení dochází jen v některých případech. K aglutinaci dochází až po zahřátí IgG (56 °C, 10 minut) a poté se smíchá s frakcí IgM (RF). Tento pokus posloužil jako základní kámen pro test stanovení RF pomocí latexové aglutinace, tento test je citlivější, ale méně specifický pro RA. Revmatolog určí testování na RF, pokud pacient vykazuje některé z příznaků onemocnění jako je otok kloubů a jejich bolest. (ALEXANDER, 2014)

Laboratorní test

V rozmezí fyziologických hodnot jsou vzorky, jejichž hodnoty jsou do 25 IU/ml. Lehce zvýšená hladina jsou hodnoty 25–50 IU/ml, zvýšené hodnoty jsou 51–100 IU/ml a vysoké jsou hodnoty nad 100 IU/ml. Vzorek séra se odebírá do červených zkumavek a revmatoidní faktor se diagnostikuje pomocí metody zvané nefelometrie, metodou ELISA nebo zlatým standardem - metodou latexové aglutinace. (PEARS HEALTH CYBER, 2020)

Nefelometrie

Nefelometrie je analytická metoda, která patří do technik nespektrální analýzy. Metody nespektrální analýzy nejsou založeny na sledování výměny energie mezi vzorkem a zářením, ale na sledování určitých změn vlastností

záření, rychlosti nebo např. jeho rozptylem po průchodu vzorkem. Principem dané metody je měření intenzity rozptylu světla na částicích (imunitních komplexech v roztoku). Přístroje měřící rozptyl světla se nazývají nefelometry nebo turbidimetry. Aby metoda byla přesná, musí být během reakce nadbytek protilátky oproti antigenu. Platí, že čím vyšší je koncentrace imunokomplexu, tím více rozptýleného světla. (SANTOS et al, 2011)

V typické nefelometrii imunoglobulinů se tvoří křivka zvyšujících se koncentrací antigenu námi sledovaného s velkým množstvím specifického antiséra. Tím dochází ke vzniku většího množství imunokomplexů a tím k většímu rozptylu světla. Také platí, že intenzita rozptýleného světla je přímo úměrná koncentraci antigenu. Konec měření je indikován rovnováhou antigen – protilátka, nebo je určen. Koncentraci antigenu ve vzorku vypočteme pomocí kalibrační křivky standardů antigenu za stejných reakčních podmínek. Rozptyl je snímán detektorem pod určitým úhlem (90°, 30°) proti dopadajícímu paprsku záření. Jako zdroj záření pro měření RF se používá laser. (HOMBURGER et al, 2008)

ELISA

ELISA je nejvíce používaným imunometrickým testem používaným na detekci specifických protilátek člověka. Používá se v kompetitivním i nekompetitivním uspořádání. Jedná se o velmi citlivou metodu, která měří vzorky až o hmotnosti pikogramů. Výsledky testu se většinou hodnotí jako spadající do určitého rozmezí, a to jako negativní, pozitivní, slabě pozitivní a silně pozitivní. Pro každé rozmezí jsou předem definované hodnoty. Může se využívat jak při kvalitativní, tak i při semikvantitativní analýze protilátek. (ABRAHAM et al, 2013)

Kvalitativní detekce protilátek je více využívanou metodou, kdy je absorbance v jamkách mikrotitrační destičky se zředěným sérem pacienta srovnávána s tzv. kalibrátorem, který obsahuje pouze nízkou koncentraci stanovované protilátky. Podmínkou koncentrace kalibrátoru je, že musí být vyšší, než je absorbance pozadí, obvykle bývá až 4x vyšší. Za pozitivní výsledek můžeme považovat vzorek, jehož absorbance je mnohokrát vyšší než negativní kontrola, a musí nabývat nejméně stejných hodnot jako kalibrátor. (HOMBURGER et al, 2008)

V případě semikvantitativní analýzy je absorbance v jamkách se vzorkem séra pacienta porovnávána se standardní křivkou, která je sestavená z absorbancí více kalibrátorů. V obou případech se používá negativní a pozitivní kontrola, aby bylo možno odhalit případné chyby v provedení testu. Výsledky testu se hodnotí jako silně pozitivní, negativní, hraniční, či slabě pozitivní. (HOMBURGER et al, 2008)

Principem samotného testu je reakce na mikrotitrační destičce mezi antigenem navázaným na imunosorbentu, který slouží pro zachycení specifické protilátky (revmatoidního faktoru, IgM) ze séra pacienta. V druhé fázi se navázaná specifická protilátka detekuje inkubací s polyklonální nebo monoklonální protilátkou proti lidskému imunoglobulinu, která je značená enzymem nebo fluoroforem. V konečné třetí fázi se analyzuje množství navázané značené protilátky měřením barevného nebo fluorescenčního produktu, který vzniká buď enzymovou tvorbou značek, nebo pomocí fluoroforu. (HOMBURGER et al, 2008)

3.2.2 Anti-cyklická citrulinovaná protilátka

Anti-cyklická citrulinovaná peptidová protilátka (Anti-CCP, ACPA) je autoprottilátka, která působí na citrulinované peptidy. Tyto peptidy vznikají posttranslační úpravou, citrulinací proteinu. (YU et al, 2019)

Citrulinací se zvyšuje imunogenita proteinů a tím se z nich stávají terče pro autoprottilátky. Citrulinaci katalyzuje enzym PAD, a to za přítomnosti vápníku. Peptidylarginin deamináza odstraní katalyticky z řetězce terminální aminové skupiny z R řetězce argininu a tím ho převede na citrulin. (ALLARD-CHAMARD et al, 2019)

K této posttranslační úpravě dochází při diferenciaci buněk, buněčné apoptóze, zánětlivých reakcích, procesu stárnutí a při regulaci genů. Mezi proteiny, které mohou být rozpoznány ACPA spadá vimentin, fibrin a α -enoláza. Citrulinace proteinu způsobí ztrátu jeho náboje, tím ovlivňuje jeho strukturu, a to zajistí rozpoznávání IS. (YU et al, 2019)

Ke stanovení ACPA se používají krevní testy, kdy se pacientovi odebere krev a pošle se do laboratoře. Laboratoř test vyhodnotí. Test na anti-CCP je test imunologický. Ve vzorku se diagnostikuje přítomnost autoprottilátek anti-CCP.

Autoprotilátky jsou vytvořeny IS člověka. Napadají tělu vlastní buňky, jako kdyby byly antigenem, a proto vyvolávají zánětlivé procesy charakteristické pro RA. Příčina vzniku této protilátky není známa. Pravděpodobně k jejímu vzniku dochází zkombinováním genetických faktorů a faktorů souvisejících s životním prostředím (FREEMAN, 2008)

Bylo vědecky zjištěno, že séropozitivní pacienti mají všichni stejnou genetickou sekvenci aminokyselin (AMK). Sekvence AMK je tzv. sdílený epitop. Kód pro vznik tohoto epitopu je zapsán v HLA antigenech leukocytů. Tento sdílený epitop obsahuje citrulin. Citrulin je nestandardní aminokyselina, která je vytvořena z argininu posttranslační úpravou, jak je uvedeno výše (deaminací nebo citrulinací). HLA vytvoří proteiny, které kontrolují odpovědi IS. Vědci se tedy domnívají, že anti-CCP vznikají tak, že se sekvence AMK naváže na proteiny HLA, a proto začne jejich produkce. (FREEMAN, 2008)

Jedna z prvních teorií ohledně patogeneze ACPA u RA byla založena na sledování dějů mezi genem a prostředím u revmatiků. Bylo zjištěno, že kouření má vliv na rozvoj patogeneze pro séropozitivní pacienty s ACPA. Žádný účinek citrulinovaných proteinů nebyl prokázán u séronegativních pacientů. Spolu s alelou HLA-DR se značně zvyšuje nebezpečí vzniku RA u séropozitivních pacientů. U pacientů s RA zvyšuje kouření expresi PAD v plicích. Exprese PAD usnadňuje tvorbu citrulinovaných proteinů. Citrulinace v těchto podmínkách může měnit danou strukturu bílkoviny. Následně dochází ke vzniku dalších epitopů. Vzniklé epitopy by měly být rozpoznány T-lymfocyty. Po vzniku epitopů se očekává, že uniknou z negativní selekce T-lymfocytů a utvoří tak autoreaktivní soubor buněk. (YU et al, 2019)

Test proti anti-cyklickým citrulinovaným peptidickým protilátkám slouží pro diagnostikování i jiných autoimunitních onemocnění než jen RA, ale je pro její diagnostikování vysoce specifický. Může se díky těmto protilátkám diagnostikovat v již brzkém stádiu onemocnění i před propuknutím klinických příznaků. Tento test napomáhá lékařům podle positivity, či negativity určit prognózu nemocného a zvolit pro něho vhodnou léčbu. Anticitrulinované protilátky nalezneme u 60–70 % pacientů s RA. (FREEMAN, 2008)

Pozitivní test pacienta znamená tzv. séropozitivní revmatoidní artritidu tedy 100 % potvrzení nemoci. Negativní test nevylučuje nemoc, pouze značí méně agresivní průběh nemoci, tzv. séronegativní revmatoidní artritidu. (YU et al, 2019).

Pozitivní test v závislosti na dalších faktorech může znamenat agresivnější průběh nemoci, a tedy závažnější poškození a vznik deformit kloubů. Pozitivita testu na přítomnost protilátek anti-CPP souvisí i s rentgenovými nálezy a projevy mimo klouby a také souvisí se snížením kvality života. Dále bylo prokázáno, že imunitní komplexy z citrulinovaného fibrinogenu mohou způsobovat to, že začnou makrofágy vylučovat nekrotizující faktor alfa. Dále séropozitivní pacienti mají vyšší pravděpodobnost úmrtí na kardiovaskulární příčinu. (YU et al, 2019)

3.3 Diagnostika zánětlivých markerů

3.3.1 Reaktanty akutní fáze

Reaktanty akutní fáze jsou biomarkery zánětu a zprostředkovatelé zánětlivého procesu v těle člověka, které se projeví zvýšením, či snížením měřených hodnot ukazatele v séru. Jejich nejdůležitější funkcí je zmírnění nebo úplné zastavení šíření infekce nebo zánětu v organismu aktivací biologických procesů. Podle toho, zda ukazatel zvyšuje, nebo snižuje hodnoty, tak reaktanty akutní fáze dělíme na pozitivní a negativní. Jedním z nejčastěji měřitelným pozitivním ukazatelem akutní fáze v případě RA je C-reaktivní protein (CRP) a dále rychlost sedimentace erytrocytů (ESR). Mezi negativní reaktanty akutní fáze patří albumin, prealbumin nebo transferrin. (GROVER et al, 2016)

3.3.2 C-reaktivní protein

C-reaktivní protein je biomarker, který má vyšší citlivost než ESR, slouží jako přímé měřítko zánětlivé odpovědi a je syntetizován v játrech. V roce 1930 byl objeven Tillem a Francisem, kteří zjistili, že reaguje na C-polysacharid *Streptococcus pneumoniae* u nemocných s pneumokokovou pneumonií. Hlavním spouštěčem uvolnění CRP z jater je uvolnění interleukinu-6. Dalšími spouštěči jsou interleukin-1, tumornekrotizující faktor alfa a interferon gama, které iniciují uvolnění proteinů akutní fáze z jater včetně CRP. Molekula CRP se skládá z pěti stejných polypeptidových řetězců uspořádaných do tvaru cyklického pentameru a patří do skupiny proteinů nazývané pentraxiny. Fyziologické

rozmezí CRP je 2–10 mg/l. Jeho hladiny při zánětu nebo infekci stoupají po 4–6 hodinách a vrcholu dosahuje za 36–50 hodin. Při akutních zánětech stoupá 100x až 1000x. Proti akutnímu zánětu CRP zasahuje tak, že podporuje fagocytující schopnost buněk nespecifické imunity. (GROVER et al, 2016)

3.3.3 Sedimentace erytrocytů

Sedimentace erytrocytů je pozitivním akutním reaktantem, který slouží k nepřímému stanovení množství fibrinogenu stanovením rychlosti sedimentace erytrocytů uvnitř zkumavky ve vertikální poloze za jednu hodinu. Hodnoty sedimentace jsou vyšší až po jednom až dvou dnech zánětu. Zvýšená sedimentace fibrinogenu může být ukazatelem akutního zánětu, který může být způsobený poraněním tkáně, traumatem nebo např. ischemií. (DUCKWORTH, 2018)

3.4 Doplnující sérologické vyšetření

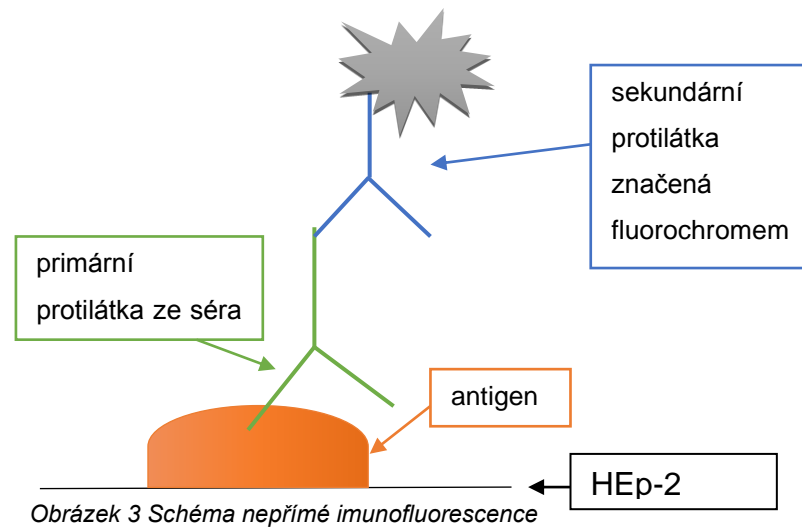
3.4.1 Antinukleární autoprotilátky

Antinukleární autoprotilátky (ANA) jsou skupinou autoprotilátek namířených proti jaderným antigenům. Mají schopnost se navázat na tyto antigeny a tím vyvolat fagocytózu jádra, tedy smrt buňky. Slouží jako diagnostické markery pro revmatická autoimunitní onemocnění jako je systémový lupus erythematoses. a Sjörgenův syndrom. Protilátky proti jaderným antigenům mohou být u RA také zvýšeny. (MIERENDORF et al, 2012)

Pozitivní pacienti na ANA jsou také pacienti trpící orgánově specifickou autoimunitní nemocí jako je onemocnění štítné žlázy nebo např. jater. Naměřené hodnoty se srovnávají s klinickým obrazem pacienta. Tyto protilátky v séru mohou zůstat u 91 % lidí a u některých předcházejí projevu symptomů onemocnění. Antinukleární protilátky mohou být pozitivní i u zdravých dospělých, zejména u vzorků séra pacienta s nízkým titrem. Nízký titr jako je např. ředění 1 ku 40 (1 díl protilátek ku 40 dílům roztoku) je u 25–45 % zdravých dárců krve. Pro stanovení těchto protilátek se používají testy jako je nepřímá imunofluorescence, ELISA (z angl. enzyme-linked immunosorbent assay) a technologie Multiplex Bead. (LING et al, 2019)

Nepřímá imunofluorescence je z těchto metod nejpoužívanější. Principem testu je navázání autoprotilátky obsažené v séru pacienta na antigen. Tato vazba je rozpoznána sekundární protilátkou proti Fc-části lidského imunoglobulinu, která je značena fluorochromem (viz obrázek 3). Vazba antigen - protilátka je zviditelněna díky danému fluorescenčnímu barvivu na buňkách HEp-2 a umožňuje tím diagnostiku autoprotilátky pomocí mikroskopu. Substrátem pro oživení přítomných protijaderných autoprotilátek v séru pacienta jsou již zmíněné HEp permeabilizované buňky, HEp-2 a HEp-2000. Buňky jsou inkubovány se sérem pacienta. (DI CATALDO et al, 2016)

Antigeny ze substrátových buněk mohou být jaderné nebo cytosolové. Jaderné antigeny obsahují DNA, RNA a vazebné proteiny. Cytosolové antigeny obsahují proteiny z Golgiho aparátu, z mitochondrií a z lysozomů. Rozdílem mezi buňkami HEp-2 a HEp-2000 je jaderná velikost. Buňka HEp-2 má větší jádro a tím má lepší nukleární vizualizaci. To je důvodem pro častější využívání tohoto testu. (LING et al, 2019)



Výsledek testu detekce antinukleárních protilátek touto metodou je titr. Titr je definován jako nejvyšší možné ředění séra pacienta tak, aby fluorescence mohla být stále detekována. Další metodou je metoda technologie Multiplex Bead. Metoda využívá pevnou fázi pro analýzu ANA protilátek. Pevnou fází je mikrosféra, která je potažená autoantigenem. Vzorky se analyzují na imunologických analyzátoch nebo na průtokovém cytometru. Výhodou této metody je její automatizace a vyšší citlivost. (LING et al, 2019)

3.5 Počet a místo postižení kloubů

Nejvíce pacientů trpí symetrickou polyartikulární bolestí kloubů a synovitidou. U těchto pacientů se nachází bolest a otoky u malých kloubů. Mezi tyto malé klouby patří MCP a PIP klouby prstů horní končetiny. Dalšími často postiženými menšími klouby bývají u časně RA klouby zápěstí, palce a metatarzofalangální (MTP) klouby prstů na dolní končetině. Artritidou mohou být postiženy i velké klouby, jako je kloub ramenní, kotník, koleno a také loket. Postižení velkých kloubů znamená vážnější RA. (LITTLEJOHN et al, 2018)

Ojedinele dochází ke vzniku monoartikulární RA. Může nastat také případ, kdy se bolest v kloubech přesouvá po určitých kloubech. Nejčastěji se jedná o malé klouby, jako jsou klouby prstů na ruce. Bolest v kloubech může přetrvávat hodiny nebo dny. Poté bolest v daných kloubech vymizí a může pacient pociťovat naopak bolest v jiných dříve nebolestivých kloubech. Tento jev se nazývá palindromický revmatismus a až u třetiny postižených se může vyvinout v RA. (LITTLEJOHN et al, 2018)

Velmi často se u nemocných vyskytuje ranní ztuhlost kloubů, která přetrvává déle než 30 minut. Dříve byla ranní ztuhlost řazena jako klasifikační údaj onemocnění RA podle ACR a EULAR. Jelikož je ztuhlost v kloubu pouze pacientův pocit, klinik musí spoléhat na ústní vysvětlení pacienta. V odborné studii, která se zabývala kvalitativní definicí ranní ztuhlosti, byla definována jako pomalost, potíže při pohybu kloubu při vstávání z postele nebo při dlouhém pobytu v jedné poloze. (VISSER, H., 2005)

3.6 Další možné diagnostické metody

3.6.1 Artrocentéza

Artrocentéza výpotku kloubu se provádí u středních a velkých kloubů a může být jak terapeutická, tak diagnostická. Zkoumá se počet nalezených buněk v synoviální tekutině. Nalezené buňky tvoří tzv. zánětlivý vzorec se zvýšeným počtem leukocytů pohybující se v rozmezí od 2 do 10 000/mm³, z toho více než 50 % neutrofilů. Se zjištěním počtu leukocytů ve výpotku by se mělo provést i jeho Gramovo barvení, kultivace a krystalová analýza pro vyloučení krystalové artropatie, jako je např. dna. (LITTLEJOHN et al, 2018)

3.6.2 Zobrazovací techniky

Revmatologové v klinické praxi nejvíce využívají čtyři zobrazovací metody pro hodnocení kloubních a mimokloubních defektů. Těmito čtyřmi metodami jsou konvenční radiografie, ultrazvuk, počítačová tomografie a magnetická rezonance. (HUNT et al, 2017)

Konvenční rentgenová diagnostika

Konvenční rentgenové snímky jsou využívány revmatologem k hodnocení přítomnosti změn v okolí kloubu a k jejich monitorování. U rané RA, pokud je průběh onemocnění dostatečně agresivní, lze také onemocnění detekovat pomocí rentgenových snímků za dobu tří měsíců. Oproti časně RA, kdy se musí využívat citlivější metody, jako je magnetická rezonance. (HUNT et al, 2017)

Jako první znak RA viditelný na rentgenovém snímku je symetrický nebo asymetrický otok v okolí kloubu. Tyto vzniklé otoky u malých kloubů je velmi obtížné posoudit pomocí rentgenu. Výpotky ve velkých kloubech jsou však citlivé na rentgenové paprsky, a tedy dobře viditelné. U RA nedochází ke kalcifikaci kloubů, což také napomáhá odlišit RA od krystalových artropatií. Dále se na snímcích dá odlišit tzv. revmatoidní uzlík. Revmatoidní uzlík je složen ve středu z fibroidní nekrózy a na okrajích z histocytů. Nacházejí se v podkoží měkkých tkání v blízkosti tlakových bodů. Revmatoidní uzlík může revmatolog diagnostikovat pouze, když se na rentgenovém snímku nachází v okolí kloubu. (LLOPIS et al, 2017)

Dalším znakem rozpoznávaným pomocí rentgenových snímků je osteoporóza. Příčina vzniku osteoporózy není zcela jasná, ale spojuje se s dlouhodobým onemocněním a s produkcí cytokinů, léčbou steroidy a imobilizací pacienta. Vyskytuje se asi u 26,5 % revmatiků. U těchto pacientů je vyšší riziko vzniku zlomenin kyčle a obratle. (LLOPIS et al, 2017)

Dochází-li k erozi kloubu, jedná se o ovlivnění proximální strany. Rentgenem jsou detekovány pozdě, protože jsou viditelné, až když už je zničeno velké množství kosti. Odlišují se pravé eroze od pseudoerozí. Pseudoeroze jsou eroze sekundární a znalost jejich umístění napomáhá ke správnému diagnostikování pravých erozí. (LLOPIS et al, 2017)

Ultrazvuková diagnostika revmatoidní artritidy

Ultrazvukem lze vidět výpotek, synovitidu a burzitidu kloubu. Dále jsou viditelné patologie šlach, kostí (eroze, cysty). Tato diagnostika může být využita revmatologem pro posouzení zánětlivé aktivity pomocí detekce a měření vaskularity kloubu (synovium, pojivové tkáně mezi šlachou a vazem). (SUDOŁ-SZOPIŃSKA et al, 2017)

Synovitida znamená zahuštění synovia různých stupňů v kloubních pouzdrech či např. v pochvách šlach. K synovitidě dochází vlivem zvětšení (hyperplazie) intimní vrstvy synovia a otoku podkladové subintimy způsobené zánětlivými buňkami. Zanícené synovium má oproti zdravému synoviu nízkou echogenitu podobně jako výpotek. Aby revmatolog odlišil, zda se jedná o zanícené synovium nebo o výpotek v kloubu, použije převodník, který stlačí synovium a rozvíří nízkotlaký výpotek. Rozlišuje se akutní a chronická synovitida. Akutní synovitida je doprovázena vznikem nových kapilár a vede tedy ke zvýšené vaskularitě. Pro diagnostikování dalšího průběhu akutního průběhu synovitidy se využívá Dopplerův ultrazvuk. Ten odhaduje krevní tok v synoviu. Intenzita tohoto toku přímo souvisí se závažností zánětu. Chronická synovitida je doprovázena zvětšením (hypertrofií) synovia a tím se i zvyšuje echogenita tkáně. Zvětšené synovium má tendenci podléhat fragmentaci na tzv. rýžová tělíska. (SUDOŁ-SZOPIŃSKA et al, 2017)

Eroze, které vznikají v tzv. holé oblasti a nazývají se okrajové, vznikají jako první. Holá oblast je oblast mezi kloubním povrchem pokrytým chrupavkou a připevněním kloubního pouzdra. Na ultrazvuku jsou vidět jako defekty kompaktních kostí. Jsou různě veliké a jsou ve dvou kolmých rovinách. Jsou také vyplněné synoviální membránou, která je deaktivovaná, ale může přes ni téct krev. Ultrazvuk může odhalit již menší eroze kloubu oproti rentgenu, ale ne všechny. (SUDOŁ-SZOPIŃSKA et al, 2017)

Diagnostika revmatoidní artritidy pomocí počítačové tomografie

Počítačová tomografická zobrazovací metoda (CT) slouží k vizualizaci kostí. Může odhalit jemnější změny než jiné metody, ale neumí detekovat zánětlivé procesy jako synovitidu nebo tenosynovitidu. (BARILE et al, 2017)

Diagnostika revmatoidní artritidy pomocí magnetické rezonance

Magnetická rezonance (MR) je zobrazovací metoda, která má mnoho výhod oproti klinickému vyšetření a konvenčním rentgenovým snímkům v hodnocení poškození kloubů a zánětu, které jsou velmi často u časně RA. Jedná se o metodu, která utváří vícerozměrné obrazy vyšetřovaných částí těla a nevyužívá ionizující záření. Dále vyobrazuje ve velkém rozlišení i společné struktury. (HUNT et al, 2017)

Je vědecky dokázáno, že magnetická rezonance umí detekovat zánět, tedy synovitidu a tenosynovitidu a dále také eroze kostí u pacientů s velmi ranou RA. Detekovaná eroze je udávána u pacientů s velmi ranou RA jako nezávislý ukazatel následného poškození kloubů. Ze zobrazení malých kloubů pomocí MR u velmi časných RA bylo zjištěno, že cca 70 % pacientů již s poškozenou kostí mělo v minulosti nález pomocí MR. Zánět šlach (tenosynovitida) je přítomen u 75 % pacientů s ranou RA, kteří měli v minulosti pozitivní nález na MR. Tedy nálezy z MR odrážejí klinické příznaky a aktuální rozsah onemocnění. (HUNT et al, 2017)

Pro klinickou diagnostiku se však nepoužívá klasická MR, protože je finančně nákladná a doprovázejí ji obtíže u zobrazování více kloubů najednou. Využívá se tedy spíše MR s intravenózním kontrastem. Kontrastní látkou je gadolinium. Kontrastní MR je výhodnější nežli klasická hlavně pro lepší charakterizaci synovitidy a lepší rozlišování zánětlivých tkání. (LITTLEJOHN et al, 2018)

3.6.3 Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostikování RA je dalším důležitým článkem diagnostikování onemocnění hlavně pokud se nemoc neprojevuje charakteristicky. Lékař musí odlišit, zda se opravdu jedná o RA, a nebo o jiné onemocnění, které se projevuje ze začátku nespecificky jako artritida. Může se jednat např. o bakteriální artritidu nebo o virovou artritidu. Bakteriální artritida je spojena s velmi vážným klinickým projevem a postihuje jeden kloub. Virová artritida postihuje více kloubů jako RA a může se u ní objevovat také vyrážka. Pokud se jedná o virus jako HIV, HCV může probíhat chronicky. Tyto artritidy se označují jako reaktivní artritidy. Reaktivní artritidu způsobuje mnoho infekčních patogenů, nejčastěji po prodělání močové infekce nebo infekce gastrointestinálního traktu

po jednom až dvou týdnech od prodělání infekce. Těmito patogeny jsou např. *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *E.Coli*, *Campylobacter* a další. (MARTINS et al, 2019)

Osteoartróza rukou je nejčastěji diagnostikované onemocnění postihující ruce. Jedná se o chronické polyartrózy. Osteoartróza oproti RA se liší v několika bodech. Hlavním bodem je, že se jedná o nezánettivé onemocnění, které je doprovázené fyziologickými hladinami zánětlivých markerů v séru pacienta a nezánettivým vzorcem synoviální tekutiny. (MARTINS et al, 2019)

Dalšími artritidami, které musí být odlišovány, jsou psoriatická artritida, polymyalgia rheumatica, krystalická artropatie a také např. systémový lupus erythematoses. Systémový lupus erythematoses doprovází symetrická bolest a otoky více kloubů. Doprovází je tvorba vředů na sliznici a také citlivost na světlo. Krystalická artropatie (dna) se zvažuje v případě, kdy pacienta bolí více kloubů. Od RA se liší nápadným zarudnutím a horkostí. (LITTLEJOHN et al, 2018)

4 Léčba

Nejdůležitější pro úspěšnou léčbu je časná diagnostika onemocnění a zahájení včasné léčby. (TRNAVSKÝ et al, 1993) Destruktivní povaha revmatoidní artritidy se projevuje až u 25 % lidí do tří měsíců po propuknutí onemocnění a u dalších 75 % do dvou let. (JAGANJAC, 2015) Nejčastěji používaná léčiva jsou antirevmatická léčiva modifikující onemocnění (DMARDs), poté následují biologické DMARDs, glukokortikoidy, a nakonec nesteroidní antirevmatika (NSAID). (OLEJÁROVÁ et al, 2016) Dalšími využívanými metodami v léčbě RA jsou např. chirurgické zákroky a rehabilitace. (TRNAVSKÝ et al, 1993).

Česká revmatologická společnost se ztotožňuje s vypracovaným algoritmem léčby na základě EULAR. Algoritmus je složen ze tří částí. (PAVELKA et al, 2010)

Algoritmus léčby

1. fáze

Nedůležitější je včasné stanovení diagnózy RA. Nejprve se nasazuje lék metotrexát. Pokud jej nelze použít, tak se doporučuje podat leflunomid a soli

zlata. Dále se zvažuje podání glukokortikoidů u aktivních forem RA. Předpokládaný cíl léčby je za 3–6 měsíců od jejího zahájení. (PAVELKA et al, 2010)

2. fáze

Pokud v 1. fázi nedojde k dosažení cíle léčby, nahradíme zvolené antirevmatikum modifikující onemocnění za jiné antirevmatikum modifikující onemocnění. (PAVELKA et al, 2010)

3. fáze

Pokud ani ve fázi 2 nedojde po intervalu 3–6 měsíců k dosažení cíle, nastává fáze třetí. Zde se kombinuje DMARD a biologická léčiva. Léčba je úspěšná, pokud dojde k remisi onemocnění nebo poklesu RA do nízkých aktivit. (PAVELKA et al, 2010)

4.1 Medikamentózní léčba

4.1.1 Nesteroidní antirevmatika

Nesteroidní antirevmatika jsou základní léky, které snižují bolest, zánět, přinášejí úlevu, zlepšují kvalitu života nemocných, ale nezastavují progresivitu onemocnění. Jedná se tedy o léčbu symptomatickou. Pacienti, kteří jsou ve stadiu těžké nebo středně těžké RA, budou muset brát i další léky, aby předešli trvalému poškození kloubů. Patří sem např. salicyláty (Aspirin, Acylpirin), nejčastěji používané jako analgetika. Jejich problémem je dráždivé působení na trávicí trakt. Podávají se tedy pacientům po kratší dobu v malých dávkách, aby se zabránilo možným komplikacím. (TRNAVSKÝ et al, 1993)

Nejvíce rozšířeným lékem z NSAIDs je ibuprofen. Ibuprofen se využívá pro zmírnění bolesti u revmatických onemocnění a artritid. Působí inhibičně při syntéze eikosonoidů (např. prostaglandinů). Lék inhibuje enzym cyklooxygenázu na principu soutěžení s arachidonovou kyselinou o vazebná místa enzymu. Eikosonoidy se uplatňují jako parakrinní signály, které se podílejí na přenosu iontů a na jiných fyziologických rolích jako je zánět. (HAYASHI et al, 2008)

Dalším lékem využívaným v léčbě RA je Diklofenak. Jedná se chemickým složením o fenyloctovou kyselinu využívanou ke snížení zánětu a bolesti spojené s RA. (TODD et al, 1988)

Antirevmatická léčiva modifikující onemocnění

Tato léčiva (antirevmatika II. Třídy) zasahují do dynamiky revmatického zánětu. Zpomalují progresi RA a zabraňují trvalému poškození kloubů, snižují ztuhlost, bolest a zlepšují fyzickou funkci kloubů. Může se to projevit také zpomalením kostně-chrupavčitých erozí, což může být viditelné rentgenem. Klesají reaktanty akutní fáze, sedimentace červených krvinek, titr RF. Charakteristický pro danou skupinu léků je opožděný nástup účinku (okolo 1–3 měsíců). Teoreticky by tyto léky měly dosáhnout tzv. remise revmatoidního procesu. V praxi tomu tak ale není. (TRNAVSKÝ et al, 1993)

Antirevmatická léčiva modifikující onemocnění dělíme na syntetická a biologická a na konvenční a cílená. Do syntetických DMARDs patří léčba solemi zlata, sulfasalazinem, leflunomidem hydrochychlorochinonem a cytostatika (Metotrexát) (SMOLEN et al, 2016)

Konvenční syntetická antirevmatika modifikující onemocnění

Léčba solemi zlata

Kovové zlato, které je vázáno v roztoku na organický nosič a síru, je nejčastěji používané injekční formou s 50% obsahem zlata. Je podáváno jako roztok injekčně nitrosvalově ve stoupajících dávkách a jednotýdenních intervalech. Maximální možná dávka je 25 mg zlata, tato dávka se opakuje do klinického a laboratorního zlepšení. Při dobrém snášení této léčby pacientem se s léčbou může pokračovat formou udržovací léčby v intervalech po 14–21 dnech. Většina pacientů má však nežádoucí účinky, musí se jim kontrolovat krevní obraz, močový sediment a kůže. Díky této léčbě může kompletně ustoupit zánět nebo se zmírní projevy onemocnění. (TRNAVSKÝ et al, 1993)

Leflunomid

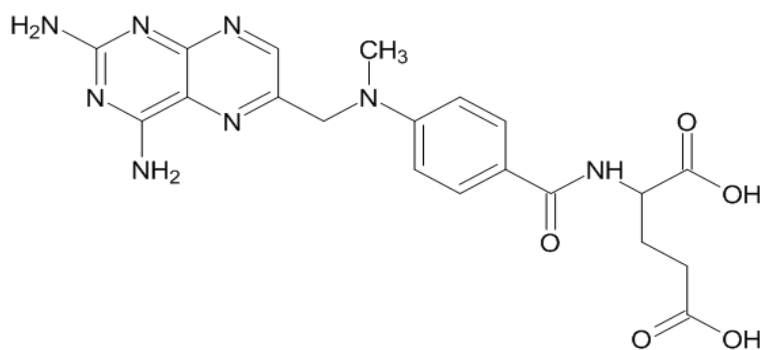
Leflunomid patří mezi první antirevmatika schválená pro léčbu RA. Lék má mírné vedlejší účinky jako průjemy, vyrážky atd. Velmi často se používá v kombinaci s metotrexátem, kdy jsou potlačeny jeho vedlejší účinky. Leflunomid je proléčivo, které se po perorálním příjmu přemění v aktivní formu. Mechanismus účinku spočívá v inhibici *de novo* syntézy pyrimidinu. (SANDERS et al, 2002)

Cytostatika - metotrexát

Metotrexát je základním prvkem v léčbě revmatoidní artritidy. Není však vědecky podloženo, zda se jím docílí remise onemocnění a také zda dochází ke zlepšení kloubních deformit a rentgenových snímků. Na léčbu samotným metotrexátem, monoterapií, nereagují všichni pacienti. Podle ACR a EULAR je metotrexát doporučenou první volbou v monoterapii. Doporučenou první volbou se stal díky prokázaným dlouhodobým účinkům, je finančně dostupný, má přijatelný bezpečnostní profil a dá se používat v terapiích i s jinými DMARDs. (WILSDON et al, 2017)

Doporučená týdenní dávka je pro revmatiky 7,5–15 mg, tablety jsou po 2,5–10 mg. Tato množství jsou nižší než u dávek, které se používají pro léčbu onkologických onemocnění. Tím je zajištěna nízká toxicita léčby RA, zvýšení dávek by mohlo vést ke vzniku toxicity. (DRUGS.COM, 2020)

Metotrexát (viz obrázek 4) je látka, která je analogem kyseliny listové a je tak inhibátorem enzymu dihydrofolátreduktázy. Dihydrofoláty plní funkci nosičů jednovuhlíkových skupin při syntéze purinových nukleotidů a thymidylátu. Pro tuto funkci je důležité jejich zredukování enzymem dihydrofolátreduktázy na tetrahydrofoláty. Při inhibici enzymu metotrexátem dochází k narušení syntézy DNA, jejich oprav a replikace. Tohoto mechanismu inhibice se využívá pro zastavení rakovinového bujení u léčby onkologických onemocnění. U maligních tkání je proliferace větší, než je proliferace u zdravé tkáně. U RA mechanismus účinku není znám, ale může ovlivňovat imunitní funkce. Účinky metotrexátu na otoky kloubů a na jejich citlivost je možné pozorovat po 3–6 týdnech jeho užívání. Důležité je během léčby RA doplňovat množství kyseliny listové, aby nedošlo k inhibici enzymu. (DRUGS.COM, 2020)



Obrázek 4 Strukturální vzorec metotrexátu

Kombinovaná léčba

Kombinace DMARDs se označuje jako tzv. I. linie u osob, které nebyly ještě léčeny nebo léčba samotným metotrexátem nezabírala. Pro tyto účely se používá trojitá terapie tj. kombinace metotrexátu se sulfasalazinem a s hydroxychlorochinem. Tato terapie je mnohem účinnější než léčba samotným medikamentem, má však vyšší toxicitu. (WILSDON et al, 2017)

Konvenční biologická antirevmatika modifikující onemocnění

Mají čtyři různé způsoby účinku: TNF- α inhibici, inhibici interleukinového receptoru 6, blokáda kostimulace T-lymfocytů a vyčerpání B-lymfocytů. Z TNF- α inhibitorů je pět sloučenin schválených, z toho jedna pro intravenózní používání a čtyři do podkoží. Etanercept je uměle vytvořený receptor pro TNF- α blokaci. Ostatní jsou monoklonální protilátky nebo jejich fragmenty (certolizumab, adalimumab,..). Dlouhodobá léčba inhibitorů TNF- α tvořených monoklonálními protilátkami zvyšuje riziko vzniku např. závažných infekcí a tuberkulózy. Pacienti, kteří jsou pozitivní na tuberkulózu nebo na hepatitidu A, B, či jiná infekční onemocnění by neměli být léčeni po dobu infekce inhibitory TNF- α . Interleukin 6 se inhibuje tocilizumabem, jedná se také o monoklonální protilátku zaměřenou na receptor, v tomto případě na interleukin 6. Dále jediným schváleným inhibitorem T-lymfocytů pro RA je Abatacept. Pro inhibici B-lymfocytů se používá Rituximab, monoklonální protilátka namířená proti CD20 znaku pozitivních B-lymfocytů. Je to jediná monoklonální protilátka, která je schválená. (SMOLEN et al, 2016)

Biologické DMARDs se používají v léčbě samostatně i v kombinaci se syntetickými DMARDs, a to hlavně s metotrexátem nebo leflunomidem. Léčbou samotnými biologickými DMARDs je poškození kloubu více potlačováno než u monoterapie syntetickými DMARDs. K volbě biologických DMARDs dochází hlavně v případě, kdy pacient nereaguje na léčbu konvenčními syntetickými léčivy. (SMOLEN et al, 2016)

První volbou z biologických DMARDs je lék Tocilizumab. Tocilizumab je monoklonální protilátka zaměřující se na inhibici interleukinu-6. Jeho účinky jsou dokonce ve srovnání s monoterapií metotrexátu lepší. Kombinace biologických DMARDs s metotrexátem je funkčně a klinicky nadřazena monoterapiím (SMOLEN et al, 2016)

Cílená syntetická léčiva

Jako jediný schválený syntetický cílený inhibitor ve světě (kromě Evropské unie) je tofacitinib. Jedná se o látku, která inhibuje Janus kinázu (JAK). Janus kináza je tyrosinkináza, která se podílí na nitrobuněčném přenosu signálu. Inhibicí JAK dochází k narušení transdukce (přenosu) signálu a tím i k narušení aktivace buněk. Aktivace buněk je vyvolána interleukinem 6 a dále také faktorem stimulujícím monocyty a granulocyty, interferony (I, II) a další běžné cytokiny s γ -řetězcem (interleukin 15). Léčba tofacitinibem v kombinaci s metotrexátem v dávce 5 mg 2x denně má podobný účinek jako léčba biologickými konvenčními DMARDs. Další zatím neschválený lék je Baricitinib, inhibitor JAK $\frac{1}{2}$, který by měl mít podobný účinek. V kombinaci s metotrexátem poskytuje výborné funkční výsledky, ale ne strukturální. (SMOLEN et al, 2016)

Biologická a cílená syntetická DMARDs má více nepříznivých účinků než syntetická konvenční DMARDs. Nejvíce se zvyšuje riziko výskytu závažných infekcí, speciálně reaktivace tuberkulózy, krom Retuxinabu. Retuxinab je také lékem, který se používá při léčbě RA, pokud došlo ke vzniku doprovodné roztroušené sklerózy. Naopak inhibitory TNF- α mohou vyvolávat vznik doprovodné roztroušené sklerózy. Pacienti, u nichž došlo ke vzniku hepatitidy B nebo C, mohou být dále léčeni biologickou léčbou, ale musí být kontrolováni. Během těhotenství se pro léčbu revmatoidní artritidy používají hlavně sulfasalazin nebo azathioprin. (SMOLEN et al, 2016)

4.1.2 Glukokortikoidy

Jsou to silně protizánětlivě působící steroidní látky. Při léčbě RA jsou často používány, protože poskytují pacientovi úlevu, dochází k rentgenovému zlepšení a zlepšení kvality života pacienta. Používají se v kombinaci se syntetickými konvenčními DMARDs. (TRNAVSKÝ et al, 1993)

Touto kombinací by se měla zahajovat léčba pacienta podle doporučení EULAR, optimální je kombinace metotrexát a nízké dávky (<4,5 mg na den) glukokortikoidů. Dávky jednotlivých léků by měly být optimalizovány např. u metotrexátu je to zvyšující se dávka na 25–30 mg za týden a v případě sulfasalazinu 3 g na den. Při porovnání metotrexát glukokortikoidy a jiné syntetické DMARDs a glukokortikoidy, kombinace s metotrexátem vykazuje sice podobnou účinnost, ale nižší toxicitu. U glukokortikoidů by se mělo dávkování po

šestiměsíční léčbě snižovat kvůli jejich vedlejším účinkům, z nichž nejdůležitějším je osteoporóza. Je tedy důležité snižování dávek, abychom udržovali antiosteoporotický režim pacienta. Dalšími vedlejšími účinky je např. hypertenze a přibývání na hmotnosti pacienta. Naopak při operacích či traumatech je potřeba dávky zvýšit, aplikovat je intramuskulárně nebo intravenózně, protože pacienti, kteří jsou léčeni glukokortikoidy, jsou ohroženi vznikem infekcí. (SMOLEN et al, 2016)

4.2 Nefarmakologická podpurná léčba

Mnoho pacientů s RA má problémy v každodenním životě, např. nemohou otevřít sklenici, zapnout si knoflík nebo si vyčistit zuby, a proto se mimo léčiv do terapie zařazuje i rehabilitace, kinezioterapie, fyzioterapie a ortopedie. Rehabilitací se udržuje pohyb postižených kloubů, mobilita svalů a zamezuje se tvorbě deformit. Tato péče by měla trvat celý život a pacienti by měli být pod dohledem odborníků, fyzioterapeutů a řídit se jejich pokyny. (GOLUS et al, 2018)

4.2.1 Kinezioterapie

Kinezioterapie hraje důležitou roli jak v léčbě, tak v profylaxi revmatoidní artritidy. Jejím úkoly jsou výživa kloubu, zvyšování a udržování pohybu v kloubech, odstranění kontraktur svalů a zamezení tvorby nových kontraktur v okolí postiženého kloubu, zvyšování svalové síly. Pro každého pacienta se upravuje terapie podle stupně onemocnění a věku. V období remise onemocnění se zintenzivňuje kinezioterapie, aby se více zlepšila funkčnost kloubů. První částí kinezioterapie jsou uvolňovací cvičení napjatých svalů, pro pacienty je důležité vědět, jak správně tyto svaly uvolňovat. Obecně mezi uvolňovací procedury patří vhodné pozice, hudba, dechová cvičení, ošetření pomocí tepla, hydroterapie a masáže. Dalšími částmi této léčby jsou např. bazénová cvičení, cvičení na zlepšení rovnováhy, kinesiotaping nebo jízda na kole a chůze. V případě dechových cvičení se jejich délka doporučuje okolo 30 – 60 minut nejméně 3 krát týdně. Pokud dojde ke zhoršení stavu pacienta během léčby k tzv. exacerbaci, tak se pacientovi omezí nebo úplně přeruší rehabilitace. Při přerušování rehabilitací se pacientům doporučuje provádět domácí dechová cvičení několikrát denně, ale ne ráno z důvodu ranní ztuhlosti svalů dolních i horních končetin. Další součástí kinezioterapie v léčbě RA jsou rezistenční cvičení, která snižují velikost apoptózy svalových buněk a k tomu zlepšují oběhovou soustavu. (GOLUS et al, 2018)

4.2.2 Fyzioterapie

Fyzioterapie je zaměřená na zmírnění příznaků RA, ne na léčbu příčin. Je další metodou rehabilitace a jejím úkolem je připravit tkáň ke kinezioterapii, jako je např. zahřívání, dále zmírňování bolestivých obtíží pacienta, regulace stažení svalů, zmenšování otoků a zmírňování ranních ztuhlostí. Využívají se metody jako ultrazvuk, kryoterapie, laser a nízkofrekvenční magnet, aplikace za studena/tepla a hydroterapie. Z těchto metod je nejvíce účinnou ultrazvuk. (GOLUS et al, 2018)

4.2.3 Studená/teplá aplikace

Studené a teplé aplikace patří k nejčastěji používaným fyzikálním činitelům, které jsou využívány při fyzioterapii. Používáním tepla se dosahuje ztráty bolesti kloubů, zlepšují se svalové křeče, vylepší se elasticita periartikulárních struktur. Také se využívá při cvičení pro maximální účinek. Známé aplikace termoterapií je infračervené záření, parafín, vodoléčba a povrchové hot-pack. Tyto metody se doporučuje aplikovat 10–20 minut 1–2x denně. U pacientů, kteří mají zdravotní problémy i s cévní cirkulací, se musí dbát zvýšené opatrnosti, aby nedošlo ke vzniku popálenin na ruku a nohu. Terapie za studena se aplikuje u pacientů, kteří mají akutní stádium RA, kde je zvyšování intraartikulárního tepla nežádoucí. U této terapie se využívají chladové obaly, led, dusík a kryoterapie. Normální intraartikulární teplota je 33 °C, u pacientů s RA dosahuje až 36 °C. Zvýšením teploty dojde k aktivaci enzymů, které ničí chrupavku zanícených kloubů. I když dojde k inhibici buněčné proliferace a metabolické aktivaci v synoviální tekutině při 41–42 °C, nelze metodu za tepla použít, aby nedošlo k trvalému poškození kloubů. V mnoha studiích je popisováno, že při prvních 5 minutách teplota poklesne, ale poté začala opět růst. To je nejspíše způsobeno tím, že ze začátku se povrchové cévy rozšíří a krev jde pryč od synoviální tkáně. Opak se děje při aplikaci za studena. (KAVUNCU, et al, 2004)

4.2.4 Elektrická stimulace

Elektrická stimulace se využívá pro zmírnění bolesti. Nejvíce používanou metodou je transkutánní elektrická stimulace nervů (TENS), nejvhodnější je o frekvenci 70 Hz, kdy úleva od bolesti u pacienta přetrvává až 18 hodin. Také je popisováno, že dochází ke zvýšení síly sevření rukou po každodenním 15 min.

použití a také po použití TENS jednou týdně ke snížení bolesti. Obecně se jedná o krátkodobou terapii monoartikulárních postižení, to je nevýhodou této metody. TENS má také vysoký placebo efekt. (KAVUNCU et al, 2004)

4.2.5 Hydroterapie a lázeňská léčba

Cílem balneoterapie je posílení svalů, zmírnění bolestivých svalových křečí a zvýšení pohody pacienta. Je spojena nejen s horkou vodou, ale také s minerály ve vodě, které mají pozitivní účinky. Voda má tři mechanismy působení: chemický, fyzikální a mechanický. K mechanickému působení dochází při samotné koupeli, kdy hmotnost těla klesá o 50–90 %, tím se pacientovi, který trpí rozsáhlým svalovým zánětem, ulehčí provádění cviků. Balneoterapie napomáhá relaxaci svalů. Mezi mechanismy ovlivňující relaxaci svalů, šlach a vazů patří snížení vnímání bolesti tím, že dojde ke zvýšení prahu bolesti volných nervových zakončení, zmenšení svalových křečí, vazodilataci a odstranění mediátorů způsobující bolest. Dalším účinkem je sedativní účinek uvolňováním acetylcholinu z CNS aktivací parasymptiku a také dochází k uvolnění endorfinů, které napomáhají zlepšováním mechanismu účinku. Všechny účinky nejsou přesně objasněny, jedná se tedy o paliativní léčbu různými mechanismy. (KAVUNCU et al, 2004)

Lázně jsou předepisovány lékařem revmatikům, kteří vykazují nízké až střední stádium RA a jsou blíže k útlumu nemoci. Musí se dbát na opatrnost využití hypertermických a vodních procedur, aby nedošlo k aktivaci RA. (TRNAVSKÝ et al, 1993)

Pokyny pro rozcvičení kloubů:

Kyčelní a kolenní klouby – jsou to základní klouby, které řadíme mezi nosné. V kolenních kloubech vznikají flexní kontraktury, dochází v nich tedy ke vzniku vysokého napětí svalů, které vyvolává bolest a omezení pohybu. Také vzniká atrofie (zmenšení) čtyřhlavého svalu a dochází k jeho vychýlení z jeho fyziologického postavení. Nemocný provádí nejprve v leže statické kontrakce čtyřhlavého svalu zdviháním česky za pomoci svalu, nikoli za využití pohybu v kloubu. Kyčelní klouby se rozcvičují v leže přitahováním stehna k prsům nebo vynášením paty natažené nohy nad podložku v leže. (TRNAVSKÝ et al, 1993)

Ramenní klouby - pacient sám může procvičovat rameno jeho pokrčováním k uším. Dalším možným cvikem je přitáhnutí lopatek k sobě a od sebe. (TRNAVSKÝ et al, 1993)

Zápěstí - jeden z možných cviků na zápěstí je jeho kroužení. (TRNAVSKÝ et al, 1993)

Klouby rukou - deformity kloubů pacient procvičuje uzavíráním ruky v pěst nebo protlačováním prstů do podložky. (TRNAVSKÝ et al, 1993)

4.2.6 Ortopedie

Ortopedické potřeby se u RA mohou používat pro fixaci končetin, zmírnění bolesti zamezením pohybu nebo jako prevence proti pádům. Nejvíce se používají ortézy pro fixaci revmatické ruky nebo při profylaxi onemocnění. Velmi často jsou postižené klouby dolních končetin, a proto je důležitý i výběr vhodné obuvi a ortopedických vložek pro pacienta. Obuv by měla mít velkou a pružnou podrážku. Pacienti mohou využívat pomůcky, jako jsou loketní berle. (GOLUS et al, 2018)

4.2.7 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba se dělí na předoperační, operační a pooperační péči. Užití chirurgické léčby se díky metotrexátu a biologických medikamentů snížilo, ale stále nedošlo k jejímu vymizení. Revmatologové přistupují k chirurgickým zákrokům tehdy, když pacient neodpovídá na léčbu biologickými léčivy nebo musí být biologická léčba přerušena z důvodu vedlejších účinků, jako je např. infekce. Chirurgické zákroky se provádějí také pacientům se starším poškozením kloubu. Důležité je, aby pacient souhlasil s chirurgickým zákrokem a podílel se aktivně na rehabilitaci. Rozhodující je i váha pacienta. Lidé s těžkou nadváhou hůře rehabilitují. (TRNAVSKÝ et al, 1993)

Předoperační léčba

V předoperační péči je nejdůležitější zjistit anamnézu nemocného a dále je nutné pacienta důkladně vyšetřit. Je třeba zapsat trvání RA, datum zahájení léčby, všechny příznaky, které pacient měl na začátku onemocnění. Dále se zhodnotí pohybový stav a deformity kloubů. Součástí je také správný výběr výšky berlí a s nimi nácvik chůze (tříbodová chůze a chůze po schodech). U nemocných s RA je nebezpečí vzniku infekce vlivem léčby kortikoidy, proto před operací musí

být úplně zdraví. U kombinace léků metotrexát a TNF- α inhibitory nejsou žádné rizikové faktory, které se musí hlídat jako u glukokortikoidů. Mohou však způsobovat zvýšenou ztuhlost kloubů. (NELSON et al, 2011)

Operační

Operační péči dělíme podle zásahu: vlastní kloub, kost, svaly, šlachy a nervy. Do zásahů na kloubu patří synovektomie. (TRNAVSKÝ et al, 1993).

Synovektomie je metoda, při které se odstraní pomocí velké jehly co nejvíce zanícené synovialní membrány, která vystýlá vnitřek kloubu a produkuje tzv. synovialní tekutinu. Tato metoda se užívá výhradně pro velké klouby, ve kterých je velký zánět. (TRNAVSKÝ et al, 1993).

Další kloubní metodou je artroplastika. Tato chirurgická metoda zahrnuje veškeré snahy o obnovu kloubů, totální endoprotézy, zejména u kyčelního a kolenního kloubu. (TRNAVSKÝ et al, 1993).

Mezi zásahy na kostech patří hlavně osteotomie. Do zásahů svalových, šlachových a nervových řadíme tzv. artrodézu. (TRNAVSKÝ et al, 1993).

Nejdůležitější z intraoperační péče o pacienta je zabránění pohybu operovaného kloubu, aby nedošlo k jeho dalšímu poškození během operace. Dlouhodobá nehybnost kloubu může způsobit zvýšenou ztuhlost. Během operace by se měly pacientovi vyrovnat ruce, zápěstí a kotníky pomocí polštářů, nebo vycpávek, či trochanterových rolí. Kontroluje se neurologický stav pacienta a jeho periferní oběh. Revmatoidní artritida v některých případech způsobuje zvýšenou laxnost v kloubu, která se u pacienta v bezvědomí zhoršuje, proto by během operace měl být fixován i krk pacienta. Velmi často se pacientům podávají během operace i po operaci antibiotika, aby se potlačil vznik infekcí. Během operace se musí dodržovat sterilita prostředí. Steroidy se během operace podávají pacientům, kteří trpí hypovolémií nebo u nichž hrozí kolaps nadledvin. V takovém případě se podávají steroidy. Pacienti jsou v průběhu operace dotazováni na bolest krku, neuropatie nebo bolest rukou. (NELSON et al, 2011)

Pooperační péče

Z pooperační péče o pacienta je nejdůležitější kontrola vzniku infekce. S tím související je zvýšená pozornost pro zachování sterilních podmínek během operace a vyhýbaní se zavádění katetrů a drenů. Využívají se monitory, které

jsou dostatečně citlivé na imunosupresivní pacienty. Léčení ran může být zpomaleno nebo přerušeno v případě imunosuprese, špatnou výživou a léky. Pokračování v léčbě inhibitory TNF- α může být spojeno s dehiscencí ran a krvácením. Rozpohybování pacienta s RA vyžaduje speciální pozornost. Odepření léků a stres při chirurgické operaci mohou vyvolat vzplanutí nemoci a způsobit vážné problémy s pohybem. I bez vzplanutí nemoci může být ztuhlost a bolest kloubů po dlouhé době nehybnosti vážná. Menší pohyby jako je používání náčiní a uchopování předmětů u normálních pacientů nejsou problematické, avšak u revmatiků problematické mohou být. Po operaci by se personál měl pacienta zeptat, jestli ho klouby bolí a případně je podložit. Ošetřující lékař a sestra musí být seznámeni s pomůckami, které pacient používá (hole). Některé hole nejsou pro revmatiky vhodné. Mnoho pacientů má jedinečné metody pro úpravu řízení každodenního života. Tyto metody by lékař měl znát, aby pacientovi přizpůsobil léčbu. (NELSON et al, 2011)

5 Závěr

V mé bakalářské práci jsem se nejvíce zaměřovala na diagnostiku a léčbu revmatoidní artritidy a přiblížila jsem možné příčiny vzniku tohoto onemocnění a rizikové faktory ovlivňující rozvoj RA. Příčina onemocnění byla mnoho let neznámá a stále je předmětem výzkumu. Zjistilo se však, že nejdůležitější příčinou vůbec jsou lidské leukocytární antigeny, dědičnost těchto genů je okolo 40 %. Nejdůležitějším faktorem životního prostředí je cigaretový kouř, který souvisí se vznikem anti-cyklických citrulinovaných peptidových protilátek v plicích a tím může vyvolat vznik RA.

Charakteristickým celkovým projevem, který revmatici popisují lékařům je ranní ztuhlost, která trvá déle než 30 minut. Dále dochází ke vzniku otoků, deformit kloubů a k rozvoji synoviálního zánětu. Při RA je synovium kloubu infiltrováno nejvíce neutrofilů, dále T-lymfocyty a fagocytujícími buňkami. Deformity se rozvíjí nejprve od horních končetin. Deformity prstů horních a dolních končetin se označují jako knoflíková dírka, labutí šije a Z-palec. Revmatoidní artritida se neprojevuje jen artikulárními projevy, ale i extraartikulárními projevy. Mezi extraartikulární projevy patří hlavně vznik revmatických uzlů a dále sem patří petechie, aterosklerózy a vaskulitidy.

Diagnostická kritéria byla aktualizována v roce 2010 a závisí na počtu postižených kloubů, sérologickém vyšetření a době trvání symptomů. Jelikož zatím neexistují diagnostické nástroje pro toto onemocnění, tak revmatologové využívají místo nich tato kritéria.

Testy na revmatoidní faktor se stále využívají, ale nejsou tolik specifické, jako jsou testy na anti-cyklické citrulinované peptidové protilátky. Pozitivní testy jak na revmatoidní faktor, tak na anti-cyklické citrulinované peptidové protilátky znamenají závažnější a agresivnější průběh onemocnění. Negativní testy však nemoc nevyklučují. Další oblastí využívanou k diagnostice je diferenciální diagnostika. Diferenciální diagnostika slouží k odlišení revmatoidní artritidy od jiných artritid nebo jiných nerevmatických onemocnění jako je osteoartróza.

Medikamentózní léčba revmatoidní artritidy se řídí algoritmem léčby, který je vydaný Českou revmatologickou společností. Nejvíce používaným lékem je lék ze skupiny DMARDs a podskupiny cytostatik, který se nazývá Metotrexát.

Metotrexát se využívá jak v monoterapiích tak i v kombinacích. V kombinacích s jinými syntetickými konvenčními DMARDs jako je leflunomid nebo glukokortikoidy má ve srovnání s monoterapií lepší výsledky. V případě, zda ani tato možnost nezabírá, využívá se kombinace s biologickými DMARDs jako je např. Tocilizumab. Podpůrnými léky jsou tzv. nesteroidní léčiva, která se předepisují pacientům např. na zmírnění bolestí. Pro zlepšení pohybu jsou pacientům předepisovány fyzioterapie, rehabilitace a také lázně.

6 Citace

- ABRAHAM, Sarah R., David R. BARNIDGE a Ian R. LANZA. Assessment of proteins of the immune systém. *Clinical Immunology* (Fourth Edition).2013. 1145-1159 [cit. 2020-07-14. DOI: [10.1016/B978-0-7234-3691-1.00106-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-7234-3691-1.00106-9). Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780723436911001069>
- ALAM, Javaid, Ibrahim JANTAN a Syed Nasir Abbas BUKHARI. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*[online]. 2017, **92**, 615-633 [cit. 2020-05-31]. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.05.055. ISSN 07533322. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332217311319>
- ALEXANDER, W. The Rheumatoid Factor. *Res Medica* [online]. 2014, **6**(1) [cit. 2020-03-04]. DOI:10.2218/resmedica.v6i1.829. ISSN 2051-7580. Dostupné z: <http://journals.ed.ac.uk/resmedica/article/view/829>
- ALLARD-CHAMARD, Hugues a Gilles BOIRE. Serologic Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Clinics in Laboratory Medicine* [online]. 2019, **39**(4), 525-537 [cit. 2020-04-28]. DOI: 10.1016/j.cll.2019.07.002. ISSN 02722712. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272271219300551>
- BARILE, Antonio, Francesco ARRIGONI, Federico BRUNO, Giuseppe GUGLIELMI, Marcello ZAPPIA, Alfonso REGINELLI, Piero RUSCITTI, Paola CIPRIANI, Roberto GIACOMELLI, Luca BRUNESE a Carlo MASCIOCCHI. Computed Tomography and MR Imaging in Rheumatoid Arthritis. *Radiologic Clinics of North America* [online]. 2017, **55**(5), 997-1007 [cit. 2020-06-29]. DOI: 10.1016/j.rcl.2017.04.006. ISSN 00338389. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033838917300520>
- BOYADZIEVA, Vladimira V., Nikolay STOILOV, Rumén M. STOILOV, Konstantin TACHKOV, Maria KAMUSHEVA, Konstantin MITOV a Guenka I. PETROVA. Quality of Life and Cost Study of Rheumatoid Arthritis Therapy With Biological Medicines. *Frontiers in Pharmacology* [online]. 2018, **9** [cit.

2020-07-07]. DOI: 10.3389/fphar.2018.00794. ISSN 1663-9812. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2018.00794/full>

- BROOKS, Peter M. Rheumatoid arthritis: aetiology and clinical features. *Medicine* [online]. 2006, **34**(10), 379-382 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1053/j.mpmed.2006.07.003. ISSN 13573039. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303906000296>
- DEANE, Kevin D., M. Kristen DEMORUELLE, Lindsay B. KELMENSEN, Kristine A. KUHN, Jill M. NORRIS a V. Michael HOLERS. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* [online]. 2017, **31**(1), 3-18 [cit. 2020-05-29]. DOI: 10.1016/j.berh.2017.08.003. ISSN 15216942. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152169421730013X>
- DI CATALDO S., Tonti, S., BOTTINO, A. a FICARRA, E. (2016). *ANALyte: A modular image analysis tool for ANA testing with indirect immunofluorescence. Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 128, 86–99. [cit. 2020-04-27] DOI:10.1016/j.cmpb.2016.02.005. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169260715301929?via%3Dihub>
- DRUGS.COM. *Methotrexate Injection* [online]. Poslední revize 2020-1, [cit. 2020-4-1]. Dostupné z: <https://www.drugs.com/pro/methotrexate-injection.html>
- DUCKWORTH, Hugh. RA Blood Tests: What Lab Tests Show Rheumatoid Arthritis? *RheumatoidArthritis* [online]. 121 S. Orange Ave Orlando, 2018 [cit. 2020-06-29]. Dostupné z: <https://www.rheumatoidarthritis.org/ra/diagnosis/blood-tests/>
- ENTEZAMI, Pouya, David A. FOX, Philip J. CLAPHAM a Kevin C. CHUNG. Historical Perspective on the Etiology of Rheumatoid Arthritis. *Hand Clinics* [online]. 2011, **27**(1), 1-10 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1016/j.hcl.2010.09.006. ISSN 07490712. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749071210000867>
- FREEMAN, Jennifer. RA and Anti-CCP: What is the Purpose of an Anti-CCP Test? *RheumatoidArthritis* [online]. 121 S. Orange Ave Orlando, 2008

- [cit. 2020-03-30]. Dostupné z: <https://www.rheumatoidarthritis.org/ra/diagnosis/anti-ccp>
- GOLUS Anna, Agata ABRAMCZYK, Julia PIETSCH, Joanna CHŁYSTEK a Mateusz ŁAKOMSKI. Rehabilitation in rheumatoid arthritis. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018;8(9):1095-1104. eISSN 2391-8306. DOI: [10.5281/zenodo.1420279](https://doi.org/10.5281/zenodo.1420279) Dostupné z: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1420279>
 - GROVER, Harpreet Singh, Rohit SAINI, Pearl BHARDWAJ a Amit BHARDWAJ. Acute-phase reactants. *Journal of Oral Research and Review* [online]. 2016, **8**(1) [cit. 2020-03-31]. DOI: 10.4103/2249-4987.182491. ISSN 2249-4987. Dostupné z: <http://www.jorr.org/text.asp?2016/8/1/32/182491>
 - GULATI, Malvika, Ziad FARAH a Maria MOUYIS. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine* [online]. 2018, **46**(4), 211-215 [cit. 2020-05-31]. DOI: 10.1016/j.mpmed.2018.01.008. ISSN 13573039. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303918300215>
 - HAMILTON, Robert G. Methods (In Vitro and In Vivo): Nephelometry and Turbidimetry. MACKAY, Ian R., Noel R. ROSE, Dennis K. LEDFORD a Richard F. LOCKEY, ed. *Encyclopedia of Medical Immunology* [online]. New York, NY: Springer New York, 2014, 2014-9-19, s. 484-486 [cit. 2020-03-30]. DOI: 10.1007/978-1-4614-9194-1_301. ISBN 978-1-4614-9193-4. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-9194-1_301
 - HAYASHI, Yuya, Lars-Henrik HECKMANN, Amanda CALLAGHAN a Richard M. SIBLY. Reproduction recovery of the crustacean *Daphnia magna* after chronic exposure to ibuprofen. *Ecotoxicology* [online]. 2008, **17**(4), 246-251 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1007/s10646-008-0191-3. ISSN 0963-9292. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10646-008-0191-3>
 - HOMBURGER, Henry A. a Ravinder Jit SINGH. Assessment of proteins of the immune system. *Clinical Immunology* [online]. Elsevier, 2008, 2008, s. 1419-1434 [cit. 2020-03-23]. DOI: 10.1016/B978-0-323-04404-2.10096-X. ISBN 9780323044042. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978032304404210096X>

- HUNT, Laura, Gisela EUGÉNIO a Andrew J. GRAINGER. Magnetic resonance imaging in individuals at risk of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* [online]. 2017, **31**(1), 80-89 [cit. 2020-05-15]. DOI: 10.1016/j.berh.2017.10.006. ISSN 15216942. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694217300517>
- JAGANJAC, Amila, Bakir KATANA, Samir BOJICIC, Amra MACAK HADZIOMEROVIC, Dijana AVDIC, Emira SVRAKA a Merima MAJSTOROVIC. Rehabilitation of patients with rheumatoid arthritis treated in stationary spa treatment. *Journal of Health Sciences*[online]. 2015, **5**(1), 25-30 [cit. 2020-07-12]. DOI: 10.17532/jhsci.2015.234. ISSN 1986-8049. Dostupné z: <https://www.jhsci.ba/ojs/index.php/jhsci/article/view/424>
- JEFFERY, Rachel C. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*[online]. 2014, **42**(5), 231-236 [cit. 2020-05-20]. DOI: 10.1016/j.mpmed.2014.02.011. ISSN 13573039. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1357303914000516>
- KARLSON, Elizabeth W. a Kevin DEANE. Environmental and Gene-Environment Interactions and Risk of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* [online]. 2012, **38**(2), 405-426 [cit. 2020-07-14]. DOI: 10.1016/j.rdc.2012.04.002. ISSN 0889857X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X12000312>
- KAVUNCU V. a D. EVCIK. Physiotherapy in rheumatoid arthritis. *MedGenMed*. 2004 May 17;6(2):3. PMID: 15266230; PMCID: PMC1395797. [cit. 2020-03-30]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1395797/>
- KHURANA, Ritu a Seth Mark BERNEY. Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology* [online]. 2005, **12**(3), 153-165 [cit. 2020-07-11]. DOI: 10.1016/j.pathophys.2005.07.009. ISSN 09284680. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092846800500074X>
- KOURILOVITCH, Maria, Claudio GALARZA-MALDONADO a Esteban ORTIZ-PRADO. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity* [online]. 2014, **48-49**, 26-30 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.027. ISSN 08968411. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841114000304>

- PEARS HEALTH CYBER. Laboratorní hodnoty: Revmatoidní faktor. *Ordinace* [online]. Copyright, 2020 [cit. 2020-03-30]. Dostupné z: <https://www.ordinace.cz/laboratorni-hodnoty/209/>
- LING M. a MURALI, M. (2019). Antinuclear Antibody Tests. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2019, volume 39, issue 4, pages 513-524 [cit. 2020-04-27]. DOI: 10.1016/j.cll.2019.07.001. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027227121930054X?via%3Dihub>
- LITTLEJOHN, Emily A. a Seetha U. MONRAD. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice* [online]. 2018, **45**(2), 237-255 [cit. 2020-04-28]. DOI: 10.1016/j.pop.2018.02.010. ISSN 00954543. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095454318300150>
- LLOPIS, Eva, Herman M. KROON, Jose ACOSTA a Johan L. BLOEM. Conventional Radiology in Rheumatoid Arthritis. *Radiologic Clinics of North America* [online]. 2017, **55**(5), 917-941 [cit. 2020-05-14]. DOI: 10.1016/j.rcl.2017.04.002. ISSN 00338389. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033838917300489>
- MARTINS, Patrícia a João Eurico FONSECA. How to investigate: Pre-clinical rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* [online]. 2019, **33**(4) [cit. 2020-05-15]. DOI: 10.1016/j.berh.2019.101438. ISSN 15216942. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694219301238>
- MIERENDORF, Susanne M. a Robert H. SHMERLING. Antinuclear Antibody Testing. *Hospital Medicine Clinics* [online]. 2012, **1**(3), e370-e377 [cit. 2020-07-14]. DOI: 10.1016/j.ehmc.2011.11.001. ISSN 22115943. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211594311000062>
- MJAAVATTEN, Maria D. a Vivian P. BYKERK. Early rheumatoid arthritis: The performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for diagnosing RA. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* [online]. 2013, **27**(4), 451-466 [cit. 2020-07-11]. DOI: 10.1016/j.berh.2013.09.001. ISSN 15216942.

Dostupné

z:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152169421300065X>

- NELSON, Dianne E. Perioperative Care of the Patient with Rheumatoid Arthritis. *AORN Journal* [online]. 2011, **94**(3), 290-300 [cit. 2020-03-30]. DOI: 10.1016/j.aorn.2011.05.013. ISSN 00012092. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.aorn.2011.05.013>
- OLEJÁROVÁ, Marta. *Revmatologie v obrazech*. Praha: Mladá fronta, 2016. Aeskulap. ISBN 978-80-204-4249-9
- PAVELKA K. a VENKOVSKÝ J.. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu revmatoidní artritidy. *Česká Revmatologická společnost*, 18, 2010, No.4, p.182-191
- RUIZ-ESQUIDE, Virginia a Raimon SANMARTÍ. Tobacco and Other Environmental Risk Factors in Rheumatoid Arthritis. *Reumatología Clínica (English Edition)* [online]. 2012, **8**(6), 342-350 [cit. 2020-07-14]. DOI: 10.1016/j.reumae.2012.06.007. ISSN 21735743. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173574312000810>
- SANTOS, Vagner B. dos, Thiago B. GUERREIRO, Willian T. SUAREZ, Ronaldo C. FARIA a Orlando FATIBELLO-FILHO. Evaluation of turbidimetric and nephelometric techniques for analytical determination of n-acetylcysteine and thiamine in pharmaceutical formulations employing a lab-made portable microcontrolled turbidimeter and nephelometer. *Journal of the Brazilian Chemical Society* [online]. 2011, **22**(10), 1968-1978 [cit. 2020-03-30]. DOI: 10.1590/S0103-50532011001000019. ISSN 0103-5053. Dostupné z: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532011001000019&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- SCHERER, Hans Ulrich, Thomas HÄUPL a Gerd R. BURMESTER. The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity* [online]. 2020, **110** [cit. 2020-05-23]. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102400. ISSN 08968411. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896841119308431>
- SMOLEN, Josef S, Daniel ALETAHA a Iain B MCINNES. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* [online]. 2016, **388**(10055), 2023-2038 [cit. 2020-03-

- 30]. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616301738>
- SUDOŁ-SZUPIŃSKA, Iwona, Claudia SCHUELLER-WEIDEKAMM, Athena PLAGOU a James TEH. Ultrasound in Arthritis. *Radiologic Clinics of North America* [online]. 2017, **55**(5), 985-996 [cit. 2020-05-15]. DOI: 10.1016/j.rcl.2017.04.005. ISSN 00338389. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033838917300519>
 - TODD, Peter A. a Eugene M. SORKIN. Diclofenac Sodium. *Drugs*[online]. 1988, **35**(3), 244-285 [cit. 2020-07-15]. DOI: 10.2165/00003495-198835030-00004. ISSN 0012-6667. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.2165/00003495-198835030-00004>
 - TRNAVSKÝ Karel a kolektiv. *Léčebná péče v revmatologii*. Praha: Grada, 1993. ISBN 80-7169-030-9.,13-30
 - VISSER, H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* [online]. 2005, **19**(1), 55-72 [cit. 2020-06-29]. DOI: 10.1016/j.berh.2004.08.005. ISSN 15216942. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521694204001238>
 - WILSDON, Tom D a Catherine L HILL. Managing the drug treatment of rheumatoid arthritis. *Australian Prescriber* [online]. 2017, **40**(2), 51-58 [cit. 2020-03-30]. DOI: 10.18773/austprescr.2017.012. ISSN 18393942. Dostupné z: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/managing-the-drug-treatment-of-rheumatoid-arthritis>
 - YU, Hui-Chun a Ming-Chi LU. The roles of anti-citrullinated protein antibodies in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Tzu Chi Medical Journal* [online]. 2019, **31**(1) [cit. 2020-03-17]. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_116_18. ISSN 1016-3190. Dostupné z: <http://www.tcmjmed.com/text.asp?2019/31/1/5/241150>