

**ГОУ ВПО РГМУ Росздрава
Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
лечебного факультета**

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Д.м.н., профессор Логинова Т.К.

Ревматоидный артрит (РА) -



хроническое системное иммуновоспалительное заболевание соединительной ткани, неизвестной этиологии, характеризующееся развитием симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита и внесуставными проявлениями

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- ✓ **РА** страдают около 1% популяции, что составляет примерно 63 миллиона больных РА в мире.
 - ✓ **Женщины** болеют чаще мужчин (соотношение 3:1).
 - ✓ Поражаются все возрастные группы, включая детей.
 - ✓ **50%** пациентов становятся инвалидами в первые 5 лет от начала заболевания.
-
-

Этиология неизвестна.

Потенциальные этиологические факторы:

- вирус Эпштейна-Барр;
- лимфотропный Т-клеточный вирус;
- человеческий парвовирус В19.

Генетическая предрасположенность

- ✓ Риск возникновения РА в семьях, где имеются ревматические заболевания в 4,7 – 5,7 раза выше, чем в популяции в целом.
 - ✓ Устойчивые ассоциации с антигенами **HLA I класса** и **HLA II класса** (DR1, DR3, DR4 ...)
-
-

ПАТОГЕНЕЗ РА

Активация и пролиферация иммунокомпетентных клеток (макрофагов, Т- и В-лимфоцитов и др.)

Продукция провоспалительных Цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а и др.), факторов роста, молекул адгезии

1. Синтез В-лимфоцитами агрегированных (измененных) Ig
2. Образование АТ к измененным Ig с образованием РФ

Пролиферация фибробластов
Ангиогенез
Активация остеокластов
Продукция протеиназ
Активация ЦОГ-2

Образование иммунных комплексов

Активация системы комплемента, факторов свертывания крови

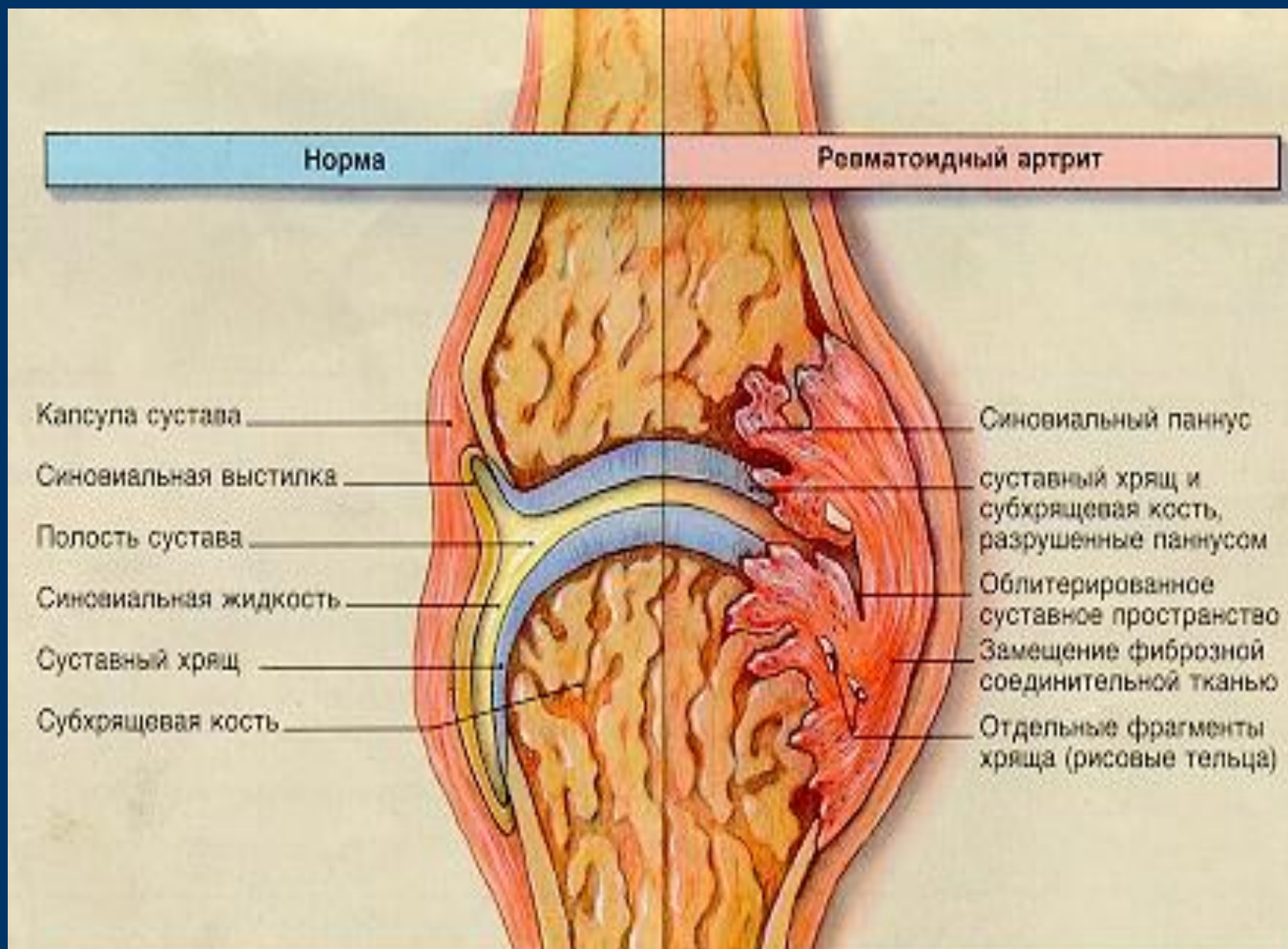
Хроническое воспаление
Деструкция хряща и костной ткани

Патоморфология

- отек, инфильтрация синовии лимфоцитами, моноцитами и плазматическими клетками
- гиперплазия ворсин синовии, пролиферация синовиальных клеток с отложением фибрина на синовиальной оболочке

Паннус – агрессивная грануляционная ткань, покрывающая суставные поверхности костей и хряща, вызывающая их разрушение.

Схематичное изображение коленного сустава в разрезе в норме и при патологии



Клинические стадии РА

- **Очень ранняя стадия:** длительность болезни < 6 месяцев
 - **Ранняя стадия:** длительность болезни 6 месяцев – 1 год
 - **Развернутая стадия:** длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики РА
 - **Поздняя стадия:** длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкция и анкилоз суставов (III-IV рентгенологическая стадия).
-
-

Клиника РА

Артриты

(симметричные,
стойкие,
множественные)

и

Периартриты

(теносиновит,
бурсит и т.д.)

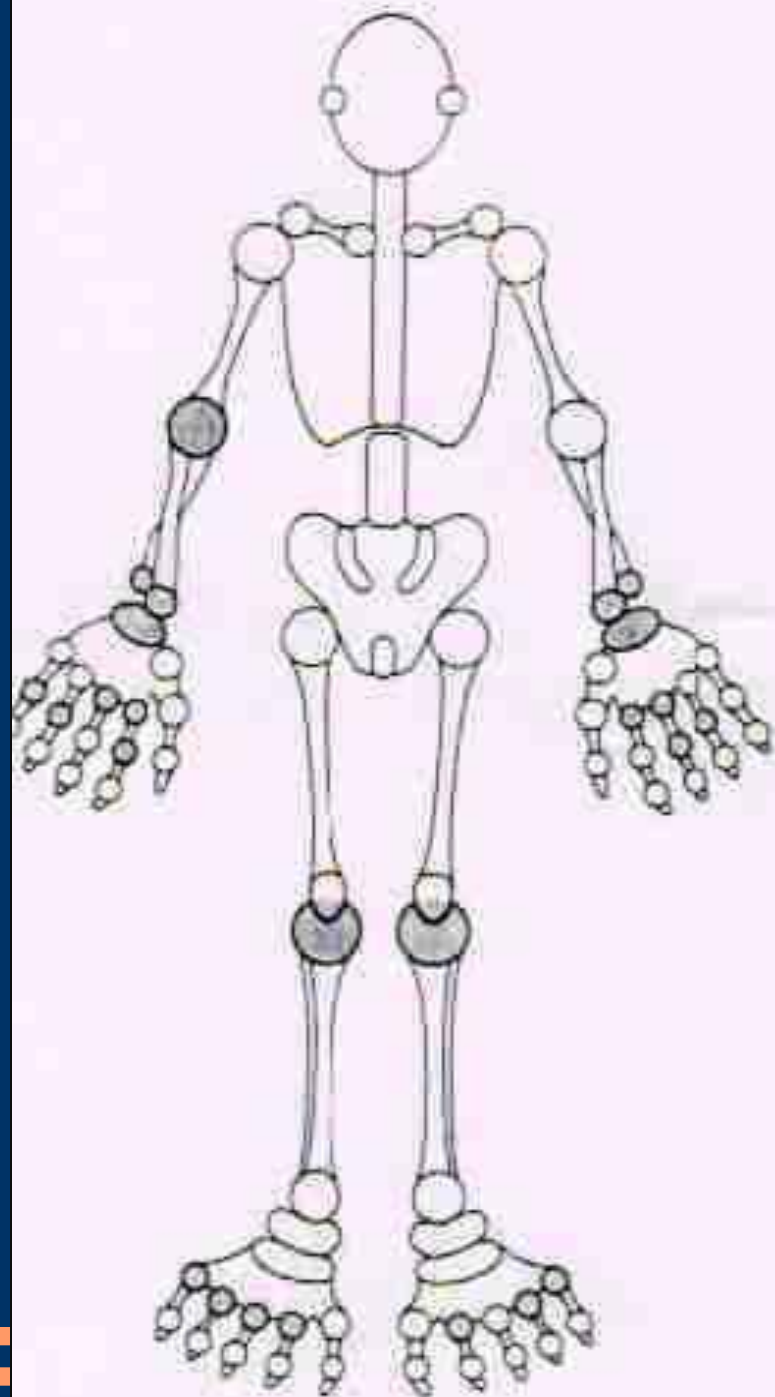
Внесуставные проявления

Конституцио-
нальные

Органные

Осложнения

- Типичным для РА является симметричное поражение II — IV пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых суставов кистей, лучезапястных суставов, а также II-V плюснефаланговых суставов стоп.



Клиническая картина

- ◆ **Боль и припухлость** пораженных суставов, в дальнейшем – **деформации, подвывихи, анкилозы**.
 - ◆ **Утренняя скованность** в суставах – вынужденное ограничение движений, длительность зависит от выраженности синовита. Утренняя скованность более 1 часа - важный диагностический признак РА.
-
-

Деформация суставов кисти при РА





Рис. 4.1. Ревматоидный артрит
Синовит пястно-фаланговых суставов. Ульнарная девиация кистей

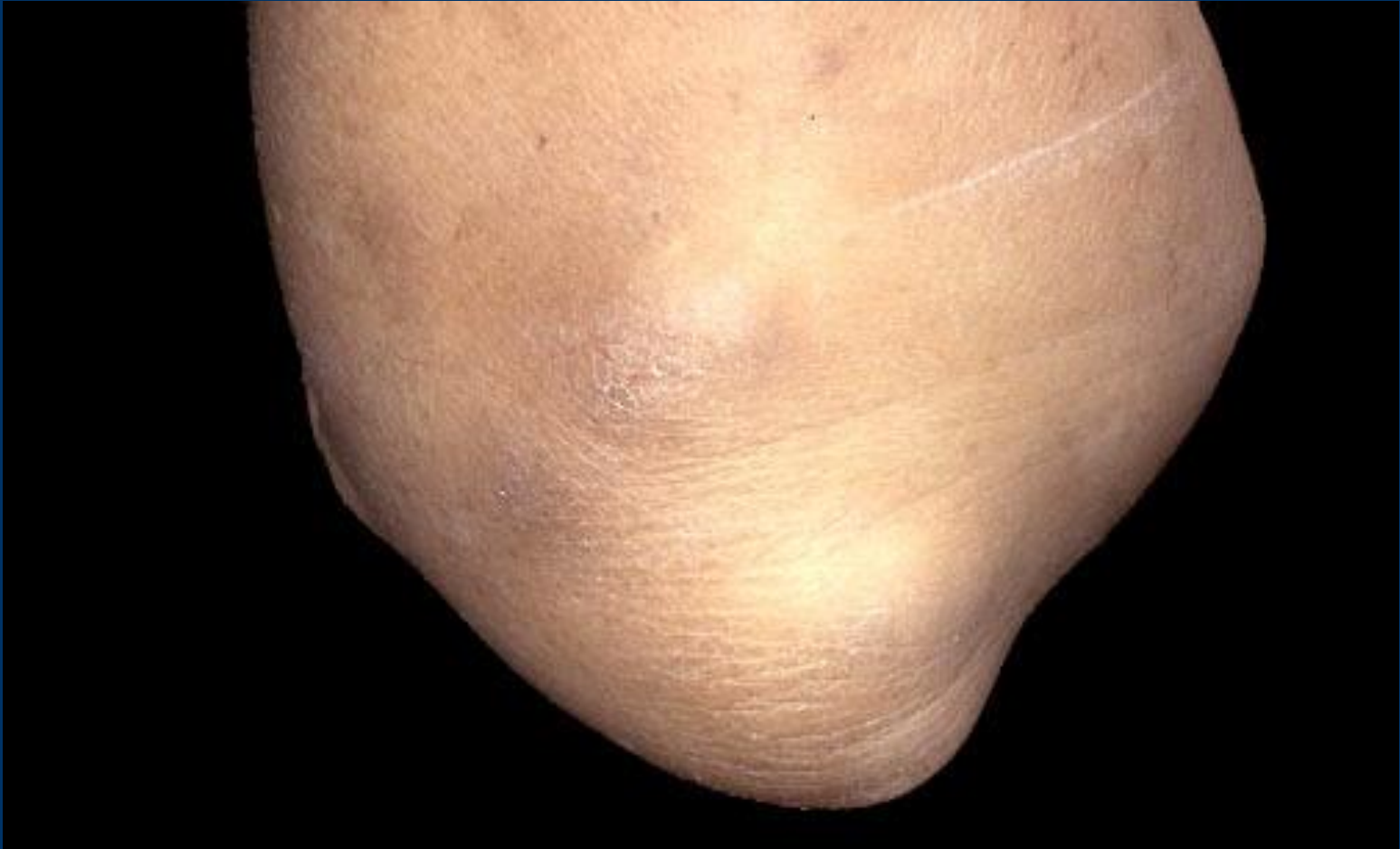


Рис. 4.4. Ревматоидный артрит
Синовит и деформация коленных суставов.
Выраженная атрофия мышц нижних конечностей

Внесуставные проявления

1. Ревматоидные узелки
 2. Генерализованная амиотрофия, миопатия
 3. Анемия
 4. Кожный васкулит (язвенно-некротический, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит)
 5. Нейропатия (мононеврит, полиневрит)
 6. Плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной)
 7. Генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия
 8. Гломерулонефрит
 9. Сухой синдром, эписклерит
 10. Синдром Рейно
-
-

Ревматоидный узелок при РА



Бурсит левого локтевого сустава со множественными ревматоидными узелками





Дигитальный васкулит – очаговые некрозы кожи в области ногтевого ложа. Классический, но редкий вариант ревматоидного васкулита

Особые клинические форма РА

- **Синдром Фелти** — симптомокомплекс, включающий нейтропению, спленомегалию, гепатомегалию и высокий риск инфекционных осложнений
 - **Болезнь Стилла взрослых** — заболевание, характеризующееся рецидивирующей фебрильной лихорадкой, артритом и макулопапулезной сыпью, высокой лабораторной активностью и серонегативностью по РФ
-
-

Осложнения РА

- ❖ Асептический остеонекроз
 - ❖ Остеопороз (системный)
 - ❖ Туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов)
 - ❖ Генерализованная амиотрофия (кахексия)
 - ❖ Вторичный амилоидоз
 - ❖ Вторичный артроз
 - Подвывих в атлanto-аксиальном суставе, в т.ч. с миелопатией, нестабильностью шейного отдела позвоночника
-
-

Лабораторная диагностика

- анемия (нормо- или гипохромная);
 - повышение СОЭ;
 - повышение С-реактивного белка;
 - наличие диагностических титров ревматоидного фактора;
 - наличие антицитруллиновых антител (АЦЦП)
 - повышение провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли альфа (ФНО α);
-
-

Показатели активности РА

(Насонова и соавт., 1989 г)

Показатель	Оценка показателя в баллах			
	0	1	2	3
Утренняя скованность	нет	30 мин	До 12 час	Весь день
Гипертермия	>>	Незнач.	Умерен.	Выраж.
Экссудативные изменения в суставах	>>	>>	>>	>>
Повышение гамма-глобулинов, %	До 12	До 12	До 15	Более 15
СОЭ, мм\час	До 12	До 20	До 40	Более 40
С-реактивный белок:	Нет	+	++	+++

Индекс активности РА

Disease Activity Score (DAS)

$$\mathbf{DAS28} = 0,56 \times \sqrt{(\mathbf{ЧБС28})} + 0,28 \times \sqrt{(\mathbf{ЧПС28})} + 0,70 \times \ln(\mathbf{СОЭ}) + 0,014 \times (\mathbf{ОСЗ})$$

ЧБС - число болезненных суставов из 28 оцениваемых

ЧПС - число припухших суставов из 28 оцениваемых

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ОСЗ – общее состояние здоровья, оцениваемое больным самостоятельно по ВАШ

0 = ремиссия (< 2,6); **1** = низкая (2,6 – 3,2); **2** = средняя (3,3 – 5,1); **3** = высокая (> 5,1)

Автоматический расчет на сайте www.das-score.nl

ОСНОВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ РА

IgM ревматоидный фактор (РФ)

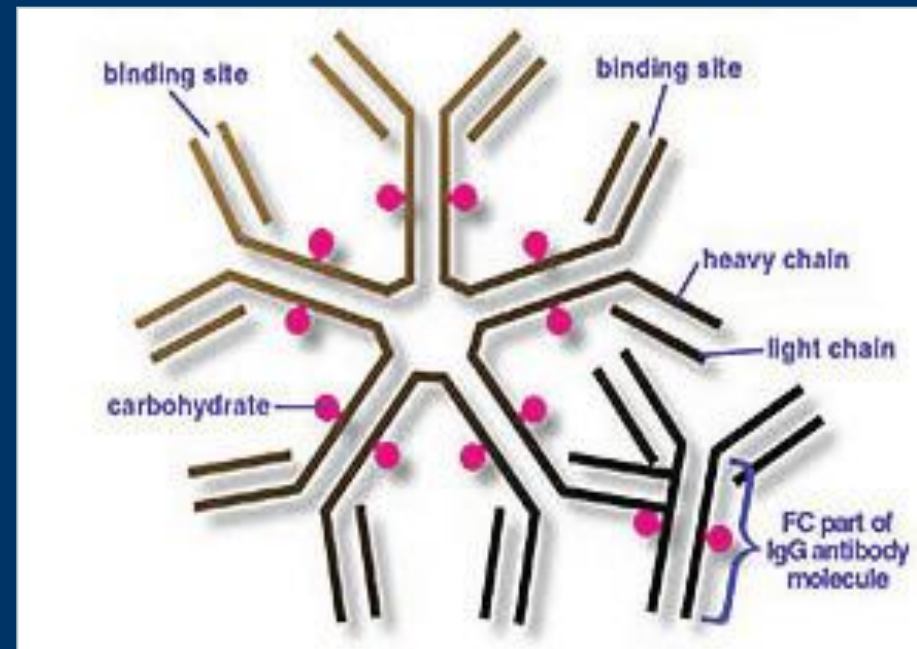
– аутоантитела класса IgM, реагирующие с
Fc-фрагментом IgG

Метод определения:

❑ Латекс-тест

(реакция агглютинации
сенсibilизированных IgG
частиц латекса) –

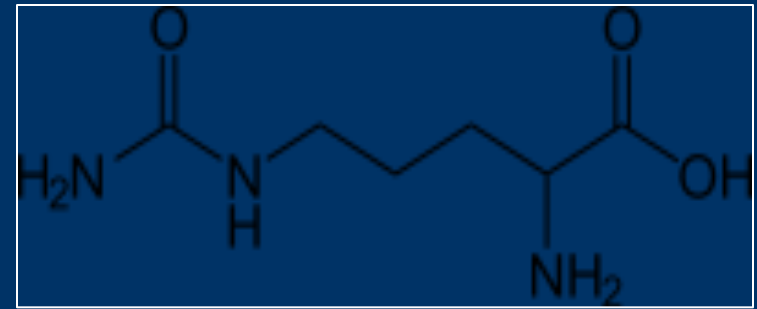
в норме <1:40



Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП)

– аутоантитела взаимодействующие с
синтетическими пептидами, содержащими
аминокислоту – цитруллин

Клиническое значение:



- ❖ Диагностика раннего РА
- ❖ Подтверждение диагноза серонегативного РА
- ❖ Предиктор тяжелого деструктивного поражения суставов при РА

Инструментальная характеристика РА

- Неэрозивный
- Эрозивный

Основные методы:

1. Рентгенографический
 2. Магнитнорезонансное исследование может выявить «костный отек» уже на 4-й неделе от появления первых клинических признаков заболевания, что является ранним предвестником формирующихся эрозий костной ткани.
 3. УЗИ суставов и периартикулярных тканей
-
-

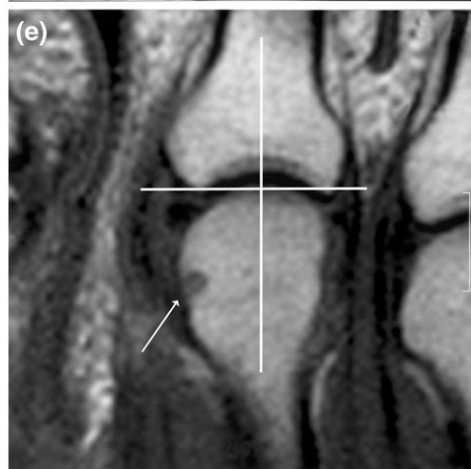
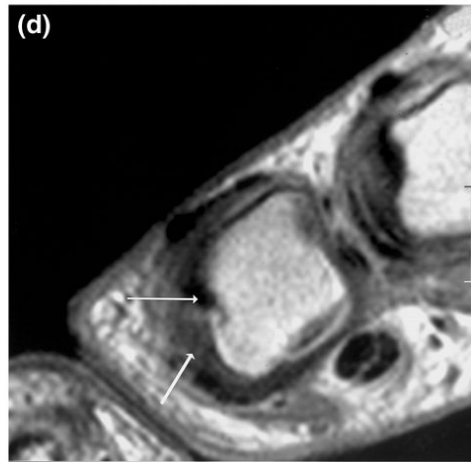
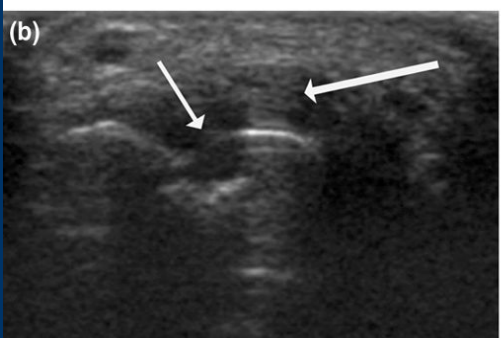
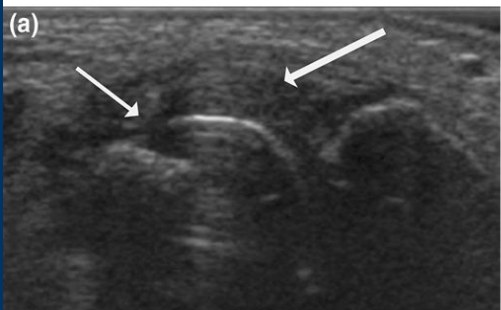
Рентгенологические стадии по Штейнброкеру



1 стадия (A) – околоуставной остеопороз, **2 стадия (B,C)** - сужение суставной щели и появление мелких узур и кист, **3 стадия (D)** - наличие множественных эрозий, подвывихи суставов, **4 стадия (F)** – формированием анкилозов

Рентгенография суставов кисти при ревматоидном артрите

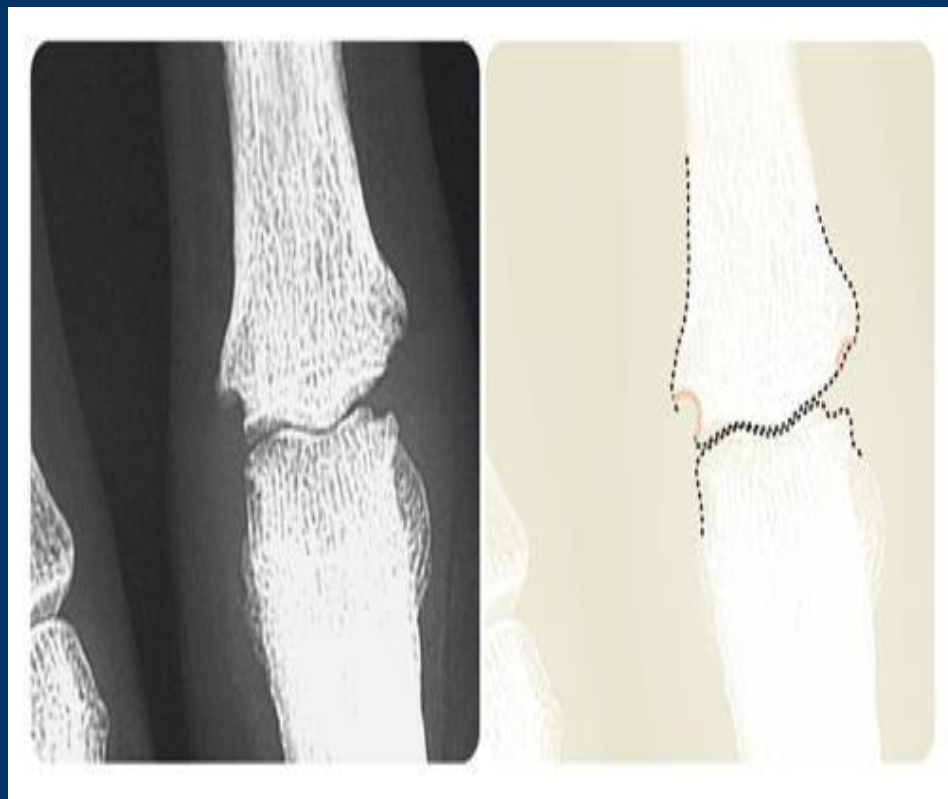




Эрозивное поражение ПФ и ПМФ суставов кистей по данным УЗИ (a,b) и МРТ (c,d,e) суставов
(M. Szkudlarek, M. Klarlund, E. Narvestad et al. *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8:R52)

ОСТЕОПОРОЗ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

ПЕРИАРТИКУЛЯРНЫЙ



СИСТЕМНЫЙ



Диагностические критерии РА (АКР, 1987)

1. Утренняя скованность не менее 1 часа
2. Артрит 3-х и более суставов
3. Артрит суставов кистей
4. Симметричный артрит
5. Ревматоидные узелки
6. Ревматоидный фактор в сыворотке крови
7. Рентгенологические признаки РА

Диагноз РА ставится при наличии 4-х из 7 критериев, при этом критерии с 1 по 4 должны присутствовать у больного не менее 6 недель

Arnett F.C., Edworthy S.M., Block D.A. et al. Arthritis Rheum. 1988; 24: 315-324

КРИТЕРИИ РАННЕГО РА

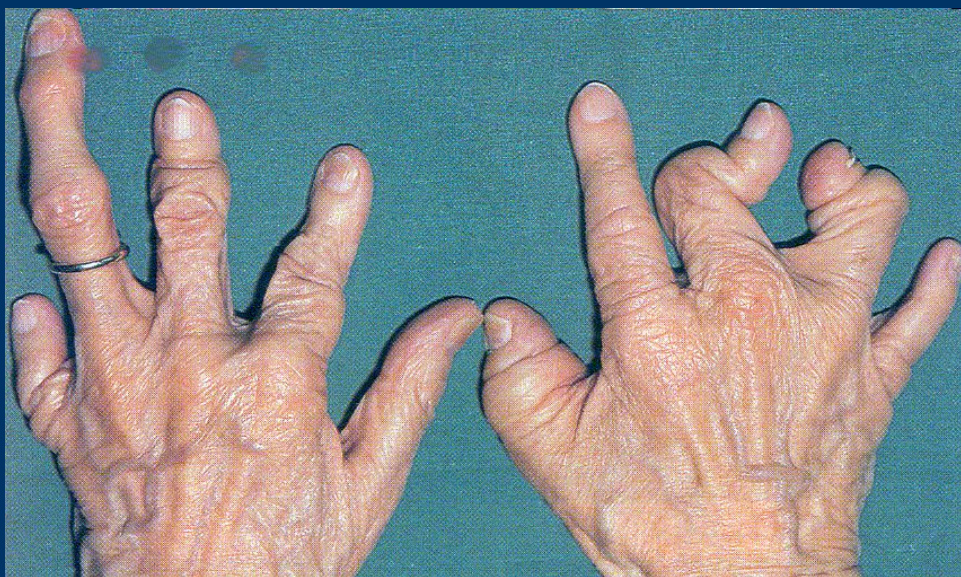
- утренний скованность, > 30 мин
(*Бенеру Р. et al*, 2002)
 - более 3-х припухших суставов
 - поражение пястно- и/или плюснефаланговых суставов
(положительный тест поперечного «сжатия»)
-
-



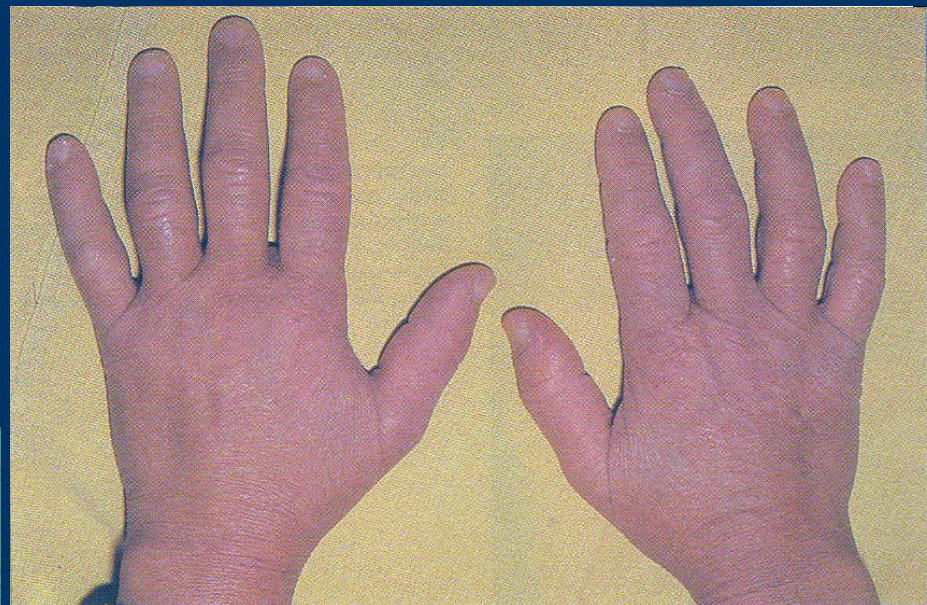
Функциональный класс РА

- I. Полностью сохранены профессиональная и непрофессиональная деятельность, способность к самообслуживанию
 - II. Ограничена профессиональная деятельность, сохранена способность к самообслуживанию;
 - III. Ограничены профессиональная и непрофессиональная деятельность, сохранена способность к самообслуживанию
 - IV. Ограничены все виды деятельности, в том числе способность к самообслуживанию
-
-

Ревматоидно-подобный артрит



Псориатический артрит



СКВ, полиартрит суставов кистей



Артрит Жакку



Формулировка диагноза

- Ревматоидный артрит серопозитивный (M05.8), развернутая стадия, активность II, эрозивный (рентгенологическая стадия II), с системными проявлениями (ревматоидные узелки), ФК II.
 - Ревматоидный артрит серонегативный (M06.0), ранняя стадия, активность III, неэрозивный (рентгенологическая стадия I), ФК I.
-
-

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РА



```
graph TD; A[МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РА] --> B[Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)]; A --> C[Глюкокортикоиды]; A --> D[Базисные противовоспалительные препараты (БПВП)]; D --> E[Синтетические]; D --> F[Биологические];
```

The diagram is a flowchart on a dark blue background. At the top is a white box with the title 'МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РА' in orange. Three yellow arrows point down from this box to three separate boxes: 'Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)' on the left, 'Глюкокортикоиды' in the center, and 'Базисные противовоспалительные препараты (БПВП)' on the right. The 'Базисные...' box is further divided by two white arrows pointing to 'Синтетические' and 'Биологические' in yellow rounded rectangles. At the bottom, there are two horizontal orange lines of different lengths.

**Нестероидные
противо-
воспалительные
препараты
(НПВП)**

Глюкокортикоиды

**Базисные противо-
воспалительные
препараты (БПВП)**

Синтетические

Биологические

*«Промедление в лечении РА
достоверно ухудшает прогноз»*

J. O' Dell, 1999

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Основные принципы назначения:

- Лечение НПВП должно проводиться в сочетании с активной базисной терапией.
 - Не рекомендуется комбинировать одновременно 2 и более различных НПВП.
 - Контроль состояния ЖКТ: язвенный анамнез, ЭГДС по показаниям
-
-

НПВП

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ

- Диклофенак 100-150 мг/сут
- Ибупрофен 1200-2400 мг/сут
- Напроксен 500- 1000 мг/сут
- Пироксикам 20 мг/сут

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2

- Мелоксикам 7,5 – 15 мг/сут
 - Нимесулид 100-200 мг/сут
-
-

Побочные эффекты НПВП

- **Гастропатии** – язвы ЖКТ с кровотечениями – повышен риск рака желудка (амидопирин, анальгин – образование канцерогенных соединений)
 - **Гематологические нарушения** - цитопении: агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения
 - **Кожные реакции**
 - **Нефропатии** – гипоизостенурия, полиурия, как проявления тубулоинтерстициального нефрита, снижение клубочковой фильтрации с задержкой жидкости и повышением АД
 - **Идиосинкразия** «аспириновая астма», ангионевротический отек, анафилактический шок
 - **Поражение печени**
 - **Задержка жидкости** – отеки, АГ.
-
-

Глюкокортикостероиды (ГКС)

Основные показания:

- РА с высокой активностью и тяжелыми системными проявлениями (васкулиты, висцериты, серозиты и т.д.), при необходимости назначения пульс-терапии.
- Назначение ГКС на короткий период до начала действия БПВП
- Недостаточная эффективность или противопоказания к применению НПВП и БПВП
- Необходимость локального (интра- или периартикулярного) введения ГКС

Терапия низкими дозами (<10 мг\сутки) подавляет прогрессирование деструкции суставов
(особенно при раннем РА)

Показания для пульс-терапии ГКС

- ◆ Тяжелые формы нефрита, СКВ, РА, дермато/полимиозит, системные васкулиты, синдром Шегрена
 - ◆ Метилпреднизолон (метипред) 500-1000 мг/сут 3-5 дней в/в капельно.
 - ◆ Метилпреднизолон (метипред) 500-1000 мг/сут + циклофосфан 600 мг (в 1-ый или 3-ий день)
-
-

БПВП первого ряда

- | | |
|------------------------|---|
| ❖ МЕТОТРЕКСАТ | внутри дробно или в\м 7,5 мг - 25 мг в неделю
фолиевая кислота 1 мг\сут. |
| ❖ ЛЕФЛУНОМИД | 100 мг в течение 3-х дней, затем 20 мг/сут. |
| ❖ СУЛЬФАСАЛАЗИН | 0,5 г/сут внутри с постепенным увеличением до
2 г/сут в 2 приема после еды |

БПВП второго ряда

- **Гидроксихлорохин (плаквенил)** внутрь 400 мг\сутки в 2 приема после еды
 - **Соли золота (тауредон)** в\м пробная доза 10 мг, затем 25 мг. Поддерживающая доза 50 мг\нед до суммарной дозы 1000 мг, затем 50 мг в 2-4 нед.
 - **Циклоспорин А (сандиммун)** менее 5,0 мг\кг\сутки
 - **Азатиоприн** внутрь 50-100 мг\сутки, максимально допустимая доза 2,5 мг\кг\сутки
 - **Циклофосфамид** внутрь 50-100 мг\сутки, максимально 2,5 мг\кг\сутки
-
-

Генно - инженерные биологические препараты

- Антитела к ФНО-альфа (*инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт*).
 - Антитела к интерлейкинам – ИЛ-1(*анакинра*), ИЛ-6 (*тоцилизумаб*), ИЛ-10 и др.
 - Создание моноклональных антител (МАТ) к различным рецепторам Т-лимфоцитов (*абатацепт*).
 - Создание МАТ к рецепторам (CD20) В-лимфоцитов - *ритуксимаб* (МабТера)
-
-

Современные подходы к лечению РА

- **Что актуально?**

- раннее назначение терапии

- агрессивная тактика лечения

- лечение биологическими препаратами

- **Что устарело?**

- *выжидательная тактика ведения пациента с ранним артритом*



Вопросы:

- ✓ Поражение каких суставов наиболее типично для РА?
 - ✓ Что такое паннус?
 - ✓ Назовите БПВП 1-го ряда, используемые в лечении РА?
 - ✓ Главные диагностические (лабораторные) маркеры РА?
-
-

