

Ревматоидный артрит

- Воспалительное аутоиммунное ревматическое заболевание , характеризующееся хроническим симметричным эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов
- Частота в популяции ~ 1%, женщины болеют в 3 раза чаще. Возраст больных ~45 лет и старше. Риск РА в 16 раз выше у родственников больных



Этиология ревматоидного артрита

- Мультифакториальное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, в развитии которого принимают участие множество триггерных факторов:
 - 1) Экзогенные (вирусы, бактерии, токсины)
 - 2) Эндогенные –гормональные (риск РА повышается при лактации, снижается во время беременности)
 - 3) Неспецифические- травма, аллергены
 - 4) Генетические- носители HLA DR1 и HLA DR4



Патогенез РА

- При РА развиваются 2 взаимозависимых процесса:
- 1) Активация и пролиферация иммунокомпетентных клеток- в первую очередь Т-лимфоцитов и макрофагов, сопровождающиеся выработкой аутоантител и синтезом клетками иммунной системы провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, ФНО, гамма-интерферон)

- 2) Пролиферация клеток синовиальной оболочки суставов с выделением протеолитических ферментов (металлопротеиназы), что приводит к разрушению хряща и субхондральной кости
- В патогенезе при РА большое значение придается ангиогенезу (формирование новых капилляров) и торможению апоптоза

- На поздних стадиях патогенеза преобладают опухолеподобные процессы синовиальной оболочки с формированием эктопического лимфоидного органа в полости сустава, обусловленные соматической мутацией синовиальных фибробластов и дефектами апоптоза.

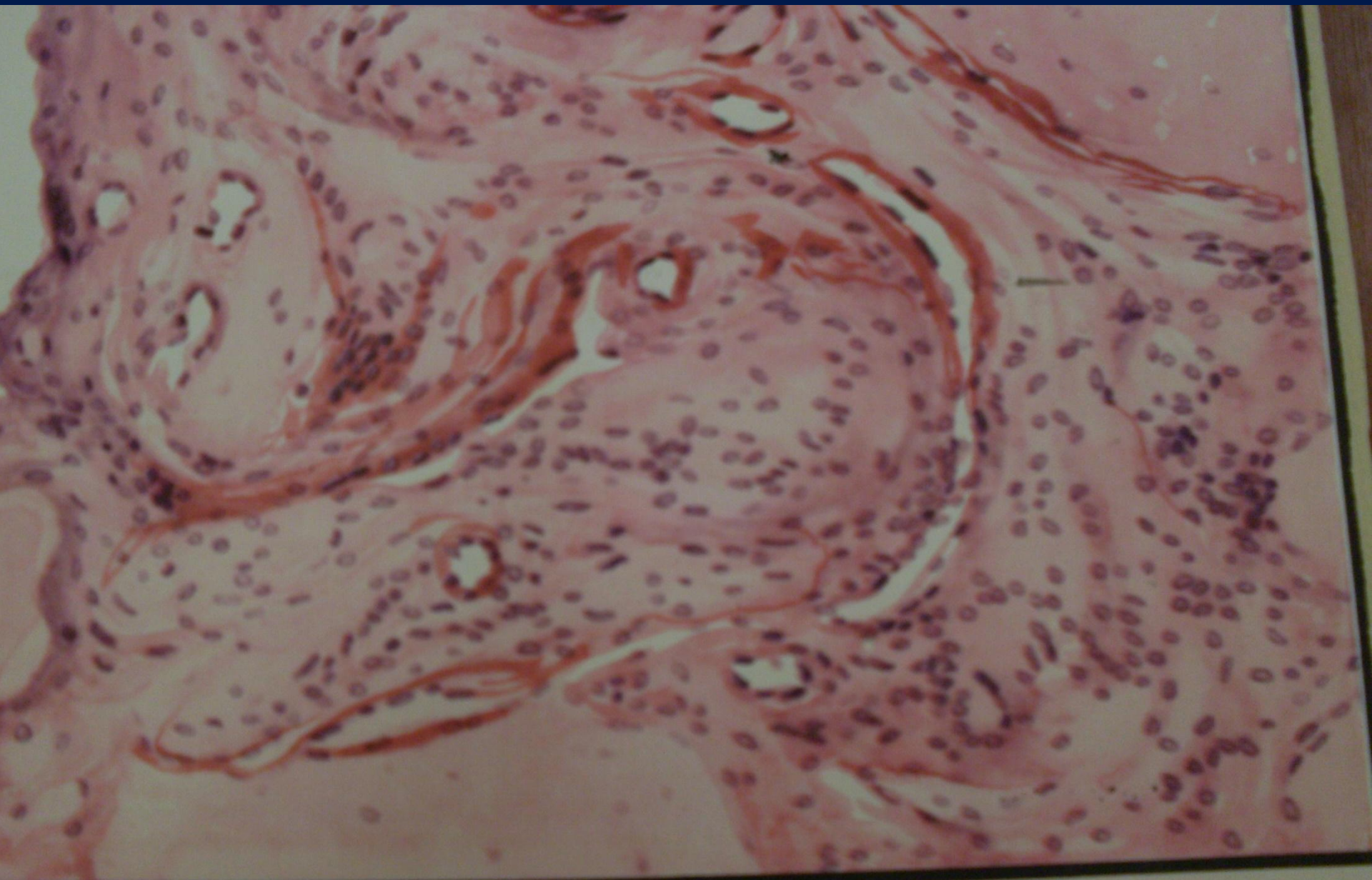


Острый синовит коленного сустава при РА



Ведущий морфологический признак РА

- Формирование эктопического очага гиперплазии синовиальной ткани (паннус), инвазивный рост которого приводит к разрушению суставного хряща и субхондральной кости
- Ранний признак ревматоидного синовита- образование новых сосудов, которая сопровождается миграцией лимфоцитов в синовиальную оболочку □ стимуляция синтеза макрофагами провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1) □ индукция деструкции хряща и резорбции костной ткани



П А Н Н У С

05/11/2009

Синовит и деструкция хряща при РА



Локализация основных болевых синдромов



Костный анкилоз при РА

Деструкция хряща □ отсутствие подвижности в суставе за счет костных сращений вследствие соприкосновения оголенных участков субхондральной кости

Деструкция кости □ эрозии (узуры) на суставных поверхностях ; остеолит-обширное разрушение суставных поверхностей

Поражение связок и синовиальных сумок □ теносиновит, бурсит, подвывихи суставов



Разрушение субхондральной кости при РА



Normal Joint



Osteoarthritis



Rheumatoid Arthritis



Клиническая картина

- Начало заболевания- чаще подострое в течение ~ 1 месяца (70%), острое-15%, хроническое (постепенное)-15%
- Провоцирующие факторы начала заболевания: вирусная инфекция, переохлаждение, травма, стрессовая ситуация
- Продромальный период: слабость, утомляемость, субфебрилитет, артралгии



Суставной синдром при РА

- Боль в суставах воспалительного типа- постоянные с наибольшей интенсивностью во второй половине ночи и в утренние часы
- Симметричное поражение мелких суставов кистей и стоп : пястнофаланговых (ПФС), плюснефаланговых и проксимальных межфаланговых(ПМФС)
- «Суставы исключения»- дистальные межфаланговые (ДМФС), пястнофаланговый 1 пальца кисти, ПМФС 5 пальца кисти
- 10%- в дебюте поражение крупных суставов



- Припухлость пораженных суставов (отек околосуставных тканей тестоватой консистенции)
- Может определяться воспалительный выпот в суставе пальпаторно по *симптому флюктуации*, а в коленном суставе- по *симптому баллотирования надколенника*.
- Гиперемия кожи и повышение кожной температуры над суставом



Припухлость ПФС и ПМФС



Ограничение подвижности в суставе

- Болевое ограничение подвижности активных и пассивных движений в пораженном суставе
- Утренняя скованность- неболевое ограничение подвижности в утренние часы, проходящее после активных движений
- Причины утренней скованности:
 - смещение пика продукции гормонов надпочечников на более позднее время
 - аккумуляция цитокинов в синовиальной жидкости во время сна

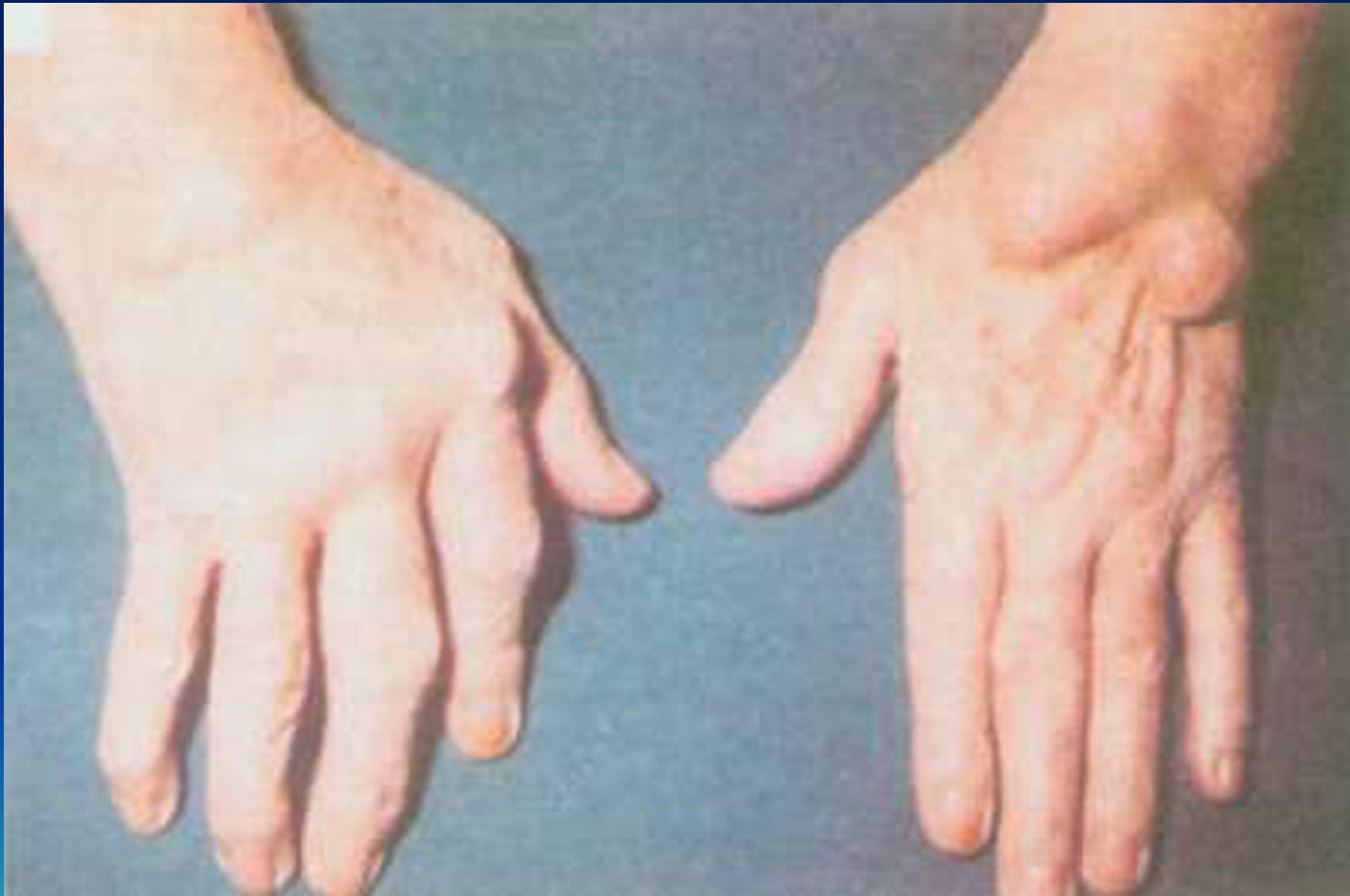


Поражение околосуставных тканей при РА

- Теносиновит разгибателей пальцев кисти и стопы (реже- сгибателей)
- Слабость суставных сумок □ подвывихи с суставными девиациями (ульнарная девиация кистей)
- Поражение мышц :
 - атрофия мышц дорзальной поверхности кистей
 - деформации пальцев из-за мышечных контрактур : по типу «шеи лебедя» и по типу «бутоньерки»= «пуговичной петли»
- * Поражение хряща □ фиброзный анкилоз с замещением хряща соединительной тканью, а далее- костный анкилоз с полной неподвижностью сустава



Ульнарная девиация кистей по типу «плавников моржа»



Подвывихи суставов кисти и деформации пальцев





© ACR



Деформация по типу «шеи лебедя»





Внесуставные проявления РА

- Снижение массы тела, лихорадка
- Амiotрофия (атрофия мышц) кисти, бедра, предплечья вследствие гипомобильности в суставах или из-за развития миозита
- Лимфоаденопатия- у 50% больных при высокой иммунологической активности.
Л/узлы 1-3 см, умеренной плотности, безболезненные, легко смещаемые



Ревматоидные узелки

- Подкожные плотные округлые безболезненные образования 1-4 см в диаметре, подвижные.
- Локализация- на разгибательной поверхности предплечья, в области локтевых или межфаланговых суставов
- Появляются во время обострения и исчезают в период ремиссии
- Гистология- очаги фибриноидного некроза с фиброзной капсулой



Ревматоидные узелки



Другие внесуставные проявления РА

- Анемия-у 50% больных, объясняется
 - 1)ингибированием активности эритроидных клеток
 - 2)нарушением обмена и утилизации железа из-за его задержки в фонде запасов
- Ревматоидный васкулит: - синдром Рейно
 - дигитальный артериит- инфаркты кожи в области ногтя
 - язвы кожи голеней
 - папулезно-геморрагическая сыпь

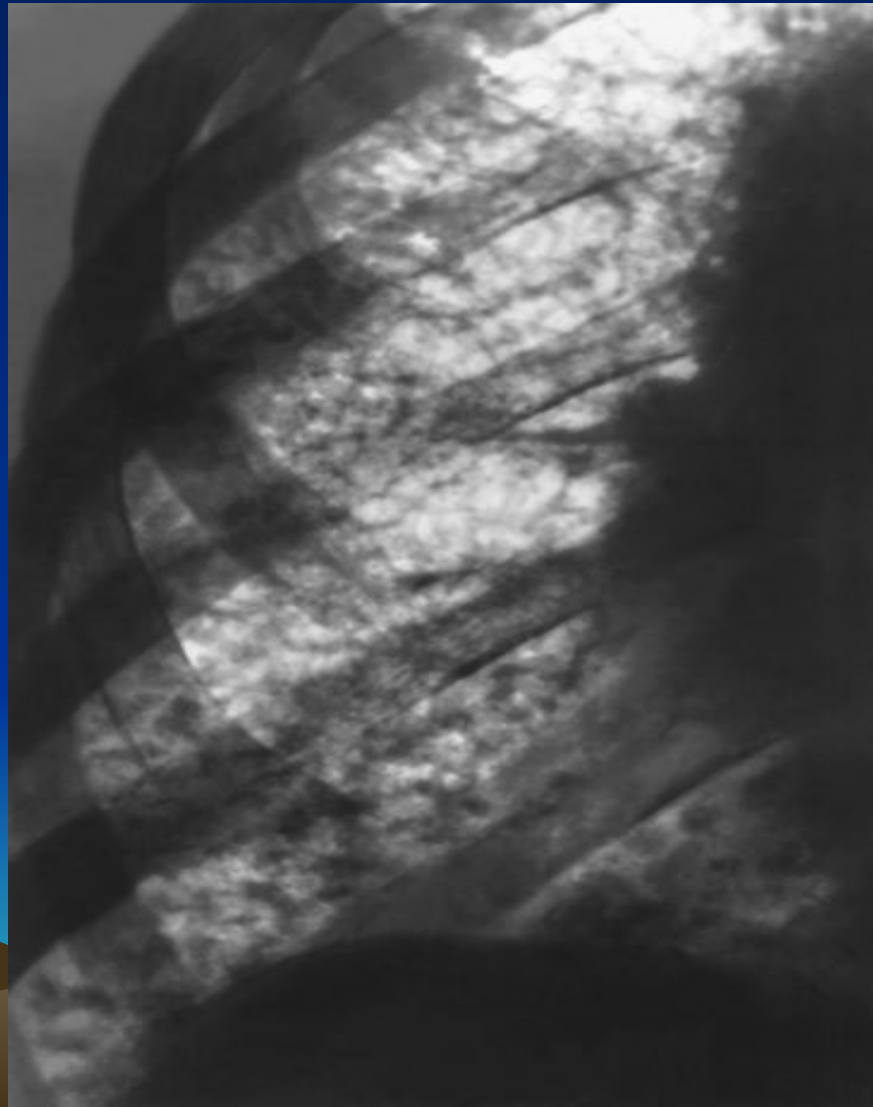


Поражение внутренних органов при РА

- Поражение легких
 - плеврит (сухой или экссудативный)
 - хронический интерстициальный альвеолит (пневмонит): Rg-двустороннее усиление и мелкоячеистая деформация легочного рисунка – «сотовое легкое»
 - ревматоидная болезнь легких-ревматоидные узелки в легких (Rg)



Сотовое легкое на рентгенограмме



КТ- «СОТОВОЕ ЛЕГКОЕ»



Поражение сердца при РА

- Перикардит- чаще адгезивный (при высокой активности- выпотной)
- Миокардит- чаще очаговый (при высокой активности- диффузный)
- Эндокардит с формированием пороков сердца (митральной или аортальной недостаточности)
- Аортит, коронариит



Поражение почек при РА

- Гломерулонефрит с изолированным мочевым синдромом, реже – с АГ и ХПН
- Амилоидоз почек- при высокой активности РА в течение 7-10 лет
 - протеинурическая стадия
 - нефротическая стадия с типичным нефротическим синдромом
 - уремическая стадия с развитием ХПН
- * Лекарственная нефропатия



Поражение нервной системы при РА

- Ишемическая периферическая нейропатия (вследствие поражения *vasa nervorum*)
 - чувствительная (сенсорная) форма с болями, парастезиями и снижением всех видов чувствительности
 - двигательная (моторная)- с парезами периферических нервов
- * Компрессионная нейропатия – при сдавлении нервов в каналах кисти (запястном, локтевом)

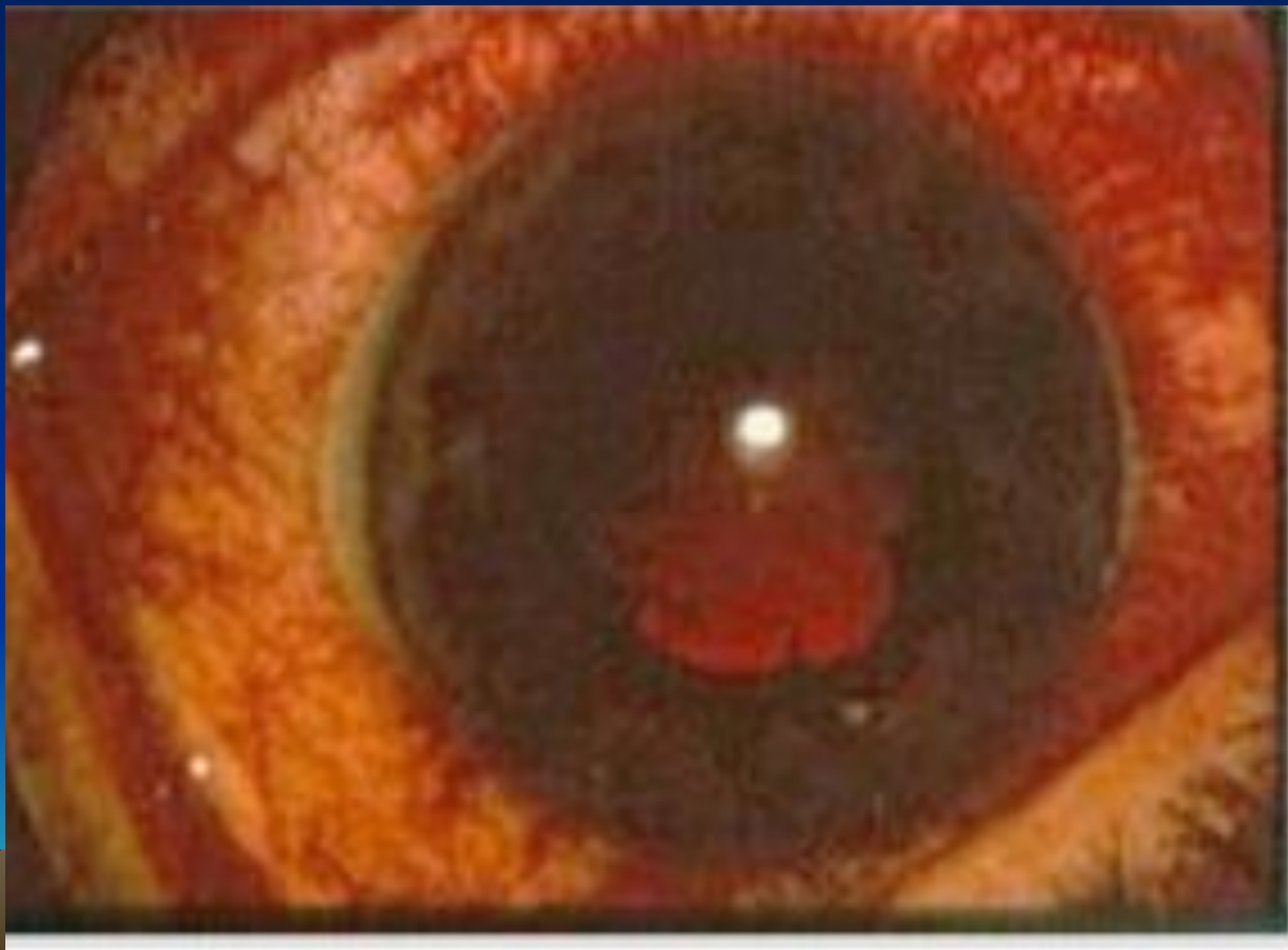


Поражение глаз при РА

- Ирит, иридоциклит
- Эписклерит, склерит
- Синдром Шегрена- аутоиммунная эндокринопатия с поражением слюнных и слезных желез
- Поражение слюнных желез- ксеростомия (сухость полости рта из-за снижения выработки слюны или полного ее отсутствия)
- поражение слезных желез- ксерофтальмия (чувство песка, рези в глазах из-за снижения выработки слез или их полного отсутствия)



Склерит при РА



Синдром Фелти при РА

- Серопозитивный РА
- Гепатоспленомегалия
- Лейкопения

Синдром Стилла при РА

- Серонегативный РА
- Лихорадка до 39* не менее недели
- Макулоподобная сыпь
- Лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез



Ревматоидный фактор

- Антитела к Fc-фрагменту IgG в сыворотке или синовиальной жидкости
- Определяется радиоиммунным или иммуноферментным методом
- Серопозитивный РА- иммунологический вариант заболевания с (+) РФ в сыворотке крови больного (80% случаев), серонегативный вариант-20%



Диагностические критерии РА (АРА 1987 г)

1. Утренняя скованность не менее 1 часа
2. Артрит 3х или большего количества суставов
3. Артрит суставов кистей-ПМФС, ПФС или ЛЗС
4. Симметричный артрит
5. Ревматоидные узелки
6. РФ в сыворотке крови
7. Рентгенологические изменения, типичные для РА

Ds РА ставится при наличии 4 из 7 критериев



Классификационные диагностические критерии ревматоидного артрита 2010 г

Критерий А. Клинические признаки поражения суставов
(Припухлость и/или болезненность при пальпации)
0-5 баллов

1 крупный сустав 0 баллов

2-10 крупных сустава 1 балл

1-3 мелких сустава*** (с и без поражения крупных суставов) 2 балла

4-10 мелких суставов (с и без поражения крупных суставов) 3 балла

>10 суставов (хотя бы 1 мелкий сустав) 5 баллов

**Критерий В. Аутоиммунная серология (хотя бы 1
выполненный тест)**

0-3 балла

Отрицательный РФ или негативные АЦЦП (антитела к
циклическому цитруллинированному пептиду
0 баллов

Слабо положительный РФ или слабо положительные
АЦЦП(превышает верхнюю границу нормы не более,
чем в 3 раза. 2 балла

Высоко-положительный РФ или высоко-положительные
АЦЦП (более, чем в 3 раза)
3 балла

**Критерий В. Аутоиммунная серология (хотя бы 1
выполненный тест)**

0-3 балла

Отрицательный РФ или негативные АЦЦП (антитела к
циклическому цитруллинированному пептиду
0 баллов

Слабо положительный РФ или слабо положительные
АЦЦП(превышает верхнюю границу нормы не более,
чем в 3 раза. 2 балла

Высоко-положительный РФ или высоко-положительные
АЦЦП (более, чем в 3 раза)
3 балла

**Критерий С. Острофазовые показатели (хотя бы 1
выполненный тест) 0-1 балл**

Нормальный СРБ и нормальное СОЭ
0 баллов

Повышенный СРБ и/или повышенное СОЭ
1 балл

**Критерий D. Длительность синовита
0-1 балл**

<6 недель
0 баллов

> Шести недель
1 балл



Рентгенологические стадии РА (по Штейнброкеру)

1 стадия: околоуставной остеопороз

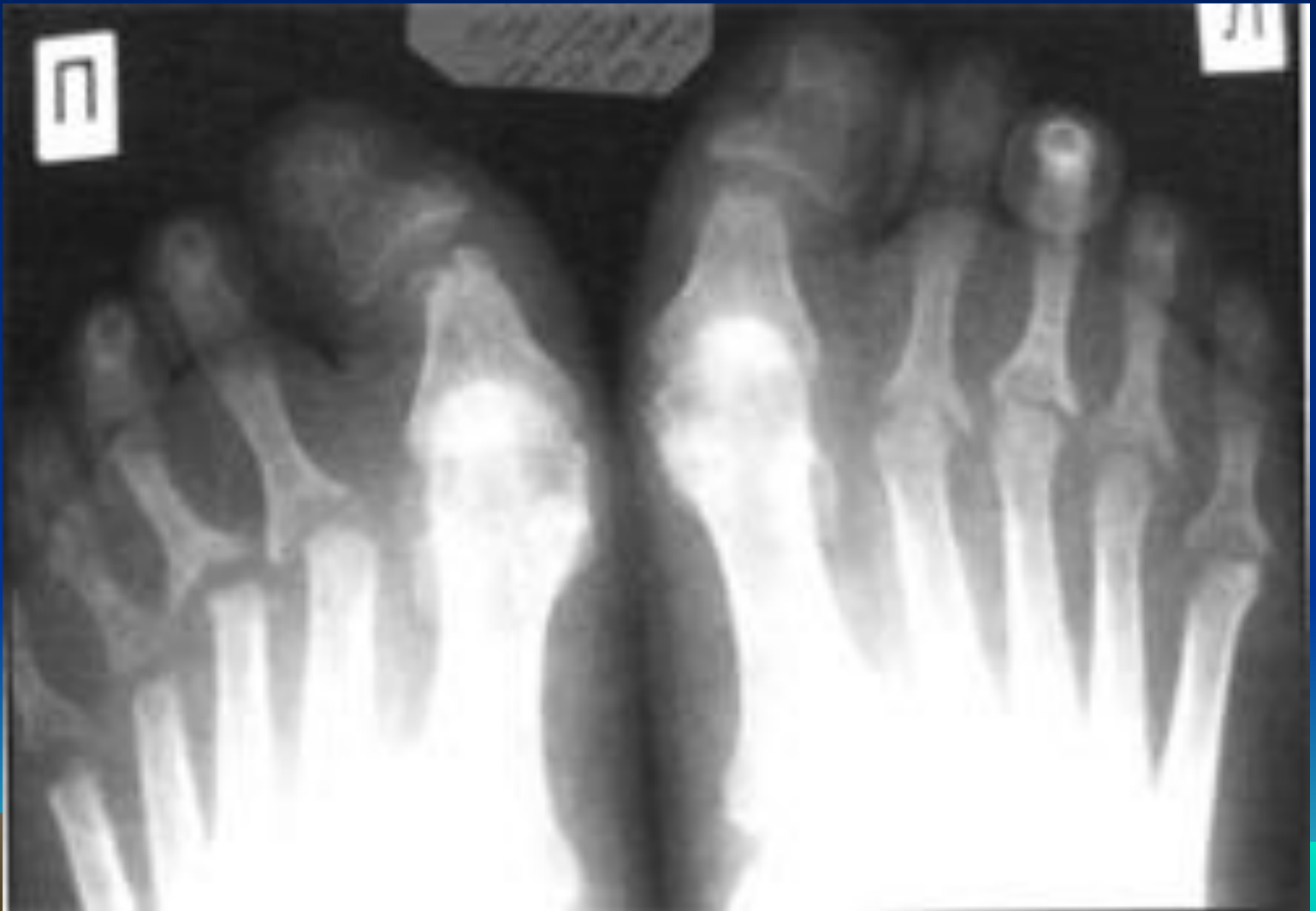
2 стадия: то же +сужение суставной щели
+единичные краевые эрозии
кости (узур)

3 стадия: то же+ множественные узур

4 стадия: то же+ костный анкилоз



Множественные узурсы и подвывихи в суставах стоп



Клинические стадии РА

- Очень ранняя стадия- менее 6 мес.
- Ранняя стадия- 6 мес-1 год
- Развернутая стадия- более года
- Поздняя стадия- 2 года и более+ выраженная деструкция суставов (3-4 рентгенологическая стадия), наличие осложнений



Определение степени активности

- По клиническим показателям:
 - выраженность боли по ВАШ (визуальной аналоговой шкале в см- тах.боль-10см
 - 1 степень активности- боль до 3 см
 - 2 степень - до 4-6 см
 - 3 степень -более 6 см
 - длительность утренней скованности
 - 1 степень активности- до 1 часа
 - 2 степень- до 12 часов дня,
 - 3 степень- в течение всего дня



Определение степени активности

- По лабораторным показателям

- СОЭ

1 степень активности- 16-30 мм/час

2 степень -31-45 мм/час

3 степень - более 45 мм/час

- С-реактивный белок (СРБ)

1 степень активности- менее 2 норм

2 степень - 2-3 нормы

3 степень -более 3 норм



Иммунологические методы

- Повышение иммуноглобулинов G, M и A
- Высокая концентрация ЦИК в крови
- Появление антицитрулиновых антител (АЦЦП- антитела к циклическому цитрулиновому пептиду). Имеют важное значение как показатель персистенции воспаления и развития типичного РА



Синовиальная жидкость

Норма

- Прозрачная
- Высокой вязкости
- Муциновый сгусток плотный
- Цитоз $< 1 \times 10^9 / \text{л}$

РА

- *Мутная
- *Низкой вязкости
- *Муциновый сгусток рыхлый
- *Цитоз до $15-20 \times 10^9 / \text{л}$
- *Рагоциты-гранулоциты, фагоцитировавшие ЦИК



Функциональная активность больного РА

- 1 функциональный класс- сохранены: самообслуживание, профессиональная и непрофессиональная деятельность
- 2 ФК- сохранены :самообслуживание и профессиональная деятельность
- 3 ФК- сохранено самообслуживание
- 4 ФК- ограничены: самообслуживание, профессиональная и непрофессиональная деятельность



Лечение ревматоидного артрита

- Цель- достижение и поддержание клинико-лабораторной ремиссии
- Основные направления терапии:
 - 1) Воздействие на основные патогенетические механизмы для предотвращения прогрессирования заболевания –базисная терапия
 - 2) Купирование воспалительного и болевого синдрома
 - 3) Комплекс реабилитационных мероприятий



Базисная терапия

- Признана необходимость раннего начала базисной терапии (в течение первых 3 месяцев от начала РА), т.к. только это может способствовать замедлению темпов суставной деструкции и подавлению активности
- Терапевтический эффект базисных препаратов проявляется через 2-3 мес. и достигает максимума через 6-8 мес.



- ***Метотрексат (МТ) следует рассматривать как основной компонент стратегии “первой линии” лечения активного РА»***
- МТ – эффективный («якорный») препарат для лечения РА, который применяется как в виде монотерапии, так в комбинации с ГК (глюкокортикоидами),
- стандартными БПВП (базисными противовоспалительными препаратами) и
- ГИБП (генно-инженерными базисными препаратами).



- **При наличии противопоказаний для применения МТ (или ранней непереносимости) в качестве компонента стратегии “первой линии” следует рассматривать ЛЕФЛЮНАМИД или СУЛЬФОСАЛАЗИН**
- Лечение РА можно начинать как с монотерапии МТ с последующим переходом при недостаточном эффекте на комбинированную терапию МТ, СУЛЬФ и ГХ, так и сразу с «тройной» терапии этими стандартными БВП.



Препараты для базисной терапии

- Цитостатические препараты: -
Метотрексат 7,5-20 мг/неделю внутрь в течение 2-3 лет и более
-лефлюнамид (Арава)
- Препараты хинолинового ряда- делагил, плаквенил 25 мг/сут
- Сульфасалазин 1-2 г/сут



Биологические методы базисной терапии

- Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)- подавляют синтез провоспалительных цитокинов:
 - Ремикейд (инфликсимаб)-
моноклональные антитела к ФНО,
3-8 мг/кг в/в каждые 4- 8 нед, только в комбинации с метотрексатом





ГИБП, разрешенные к применению при РА

Ингибиторы ФНО

- Инфликсимаб- в/в 3-8 мг/кг каждые 4-8 нед в комб с МТ
- Адалимумаб- п/к 40 мг/2нед
- Этанерцепт –п/к 50 мг/нед
- Цертолизумаб пегол-п/к 400 мг/2-4 нед
- Голимумаб- п/к 50 мг/4 нед в комб с МТ

Ингибитор рецепторов ИЛ-6

- Тоцилизумаб в/в 4-8 мг/кг/4 нед или 162 мг п/к 1 раз в 1-2 нед

Ингибитор костимуляции Т-лимфоцитов

- Абатацепт – в/в 500-1000 мг/4 нед или п/к 125 мг/нед

Анти-CD20

- Ритуксимаб в/в 1000 мг/6-12 мес



Противовоспалительная терапия

- Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)-действие основано на подавлении активности циклооксигеназы (ЦОГ)- фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины
 - диклофенак, индометацин, пироксикам
 - селективные ингибиторы ЦОГ-2: нимесулид (найз), целебрекс, мовалис (не вызывают ulcerогенного действия на ЖКТ)



Глюкокортикостероиды в лечении РА

- Обладают быстрым (на 2-й день) противовоспалительным эффектом: преднизолон в дозе 30-40 мг/сутки при поддерживающей дозе 10 мг/сут
- Показания к назначению:
 - Высокая активность заболевания
 - Недостаточная эффективность НПВП
 - Висцеральные проявления, с-м Стилла
- Пульс-терапия ГКС: 1000 мг метипреда в/в №3 в комбинации с плазмаферезом

Локальная терапия РА

- Внутрисуставное введение препаратов (дипроспан)
- Аппликации НПВП на область пораженных суставов в виде мазей и гелей
- Физиотерапевтические процедуры
- Ортезы и лечебная гимнастика
- Хирургическое лечение - эндопротезирование крупных суставов



Внутрисуставное введение препаратов

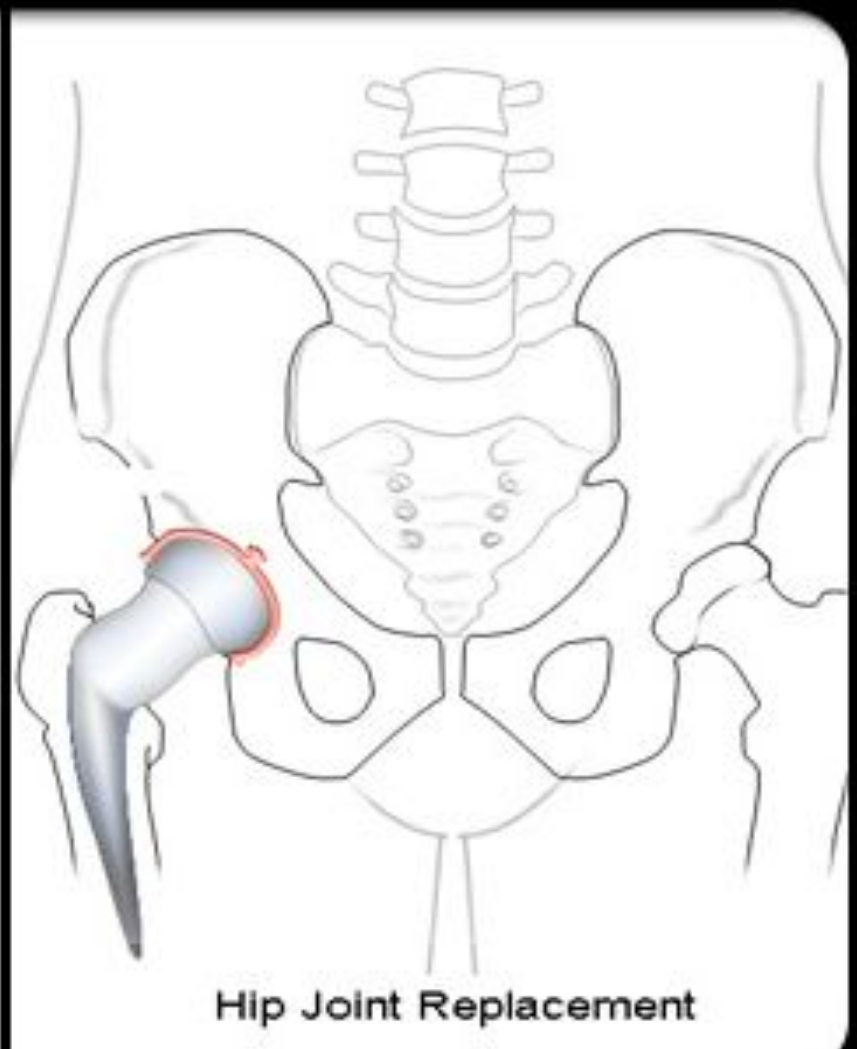


Немедикаментозные методы лечения





Knee replacement



Hip Joint Replacement