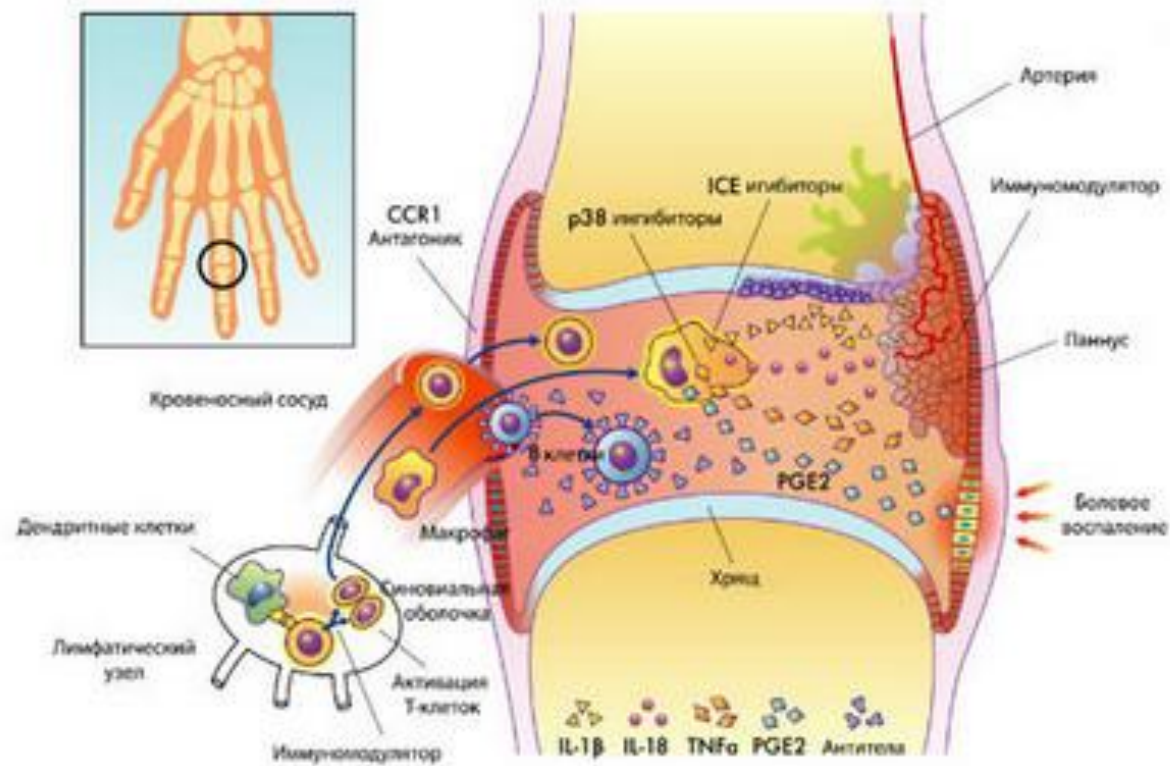


Диагностика и дифференциальная диагностика ревматоидного артрита



Кундер Е.В.
кафедра кардиологии и ревматологии БелМАПО
19 марта 2015 года
Минск

Этапы диагностики ревматоидного артрита

- Клиническая картина
- Лабораторное обследование
- Рентгенологическое обследование
- Дополнительные методы

Клиническая картина

- симметричность
- суставы кистей и стоп (мелкие)
- полиартрит
- молодой возраст
- женский пол
- типичные ревматоидные деформации

Варианты начала РА

- симметричный полиартрит
- моно- и олигоартрит
- «палиндромный ревматизм»
- рецидивирующий бурсит и теносиновит
- ремитирующий серонегативный симметричный синовит с «подушкообразным» отеком
- генерализованная миалгия

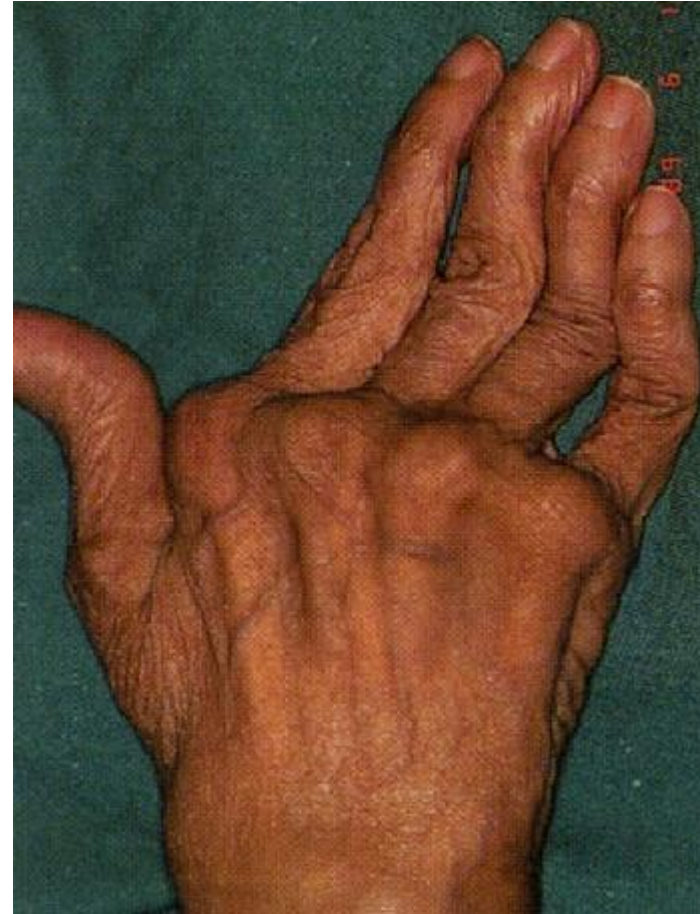
Ревматоидный артрит



Ревматоидный артрит



Ревматоидный артрит



Ревматоидный артрит



Это не ревматоидный артрит



Это не ревматоидный артрит



Это не ревматоидный артрит



Это не ревматоидный артрит



Это не ревматоидный артрит



Это не ревматоидный артрит



Это не ревматоидный артрит



Это не ревматоидный артрит



**НДА: асимметричный олигоартрит кисти
(больная К., давность болезни 2 мес.) – наблюдение
Лучихиной Е.Л., 2007г – к 2009г трансформация в
типичный РА**



Ранний артрит

- Очень ранний РА (обычно первые 3 мес. от появления симптоматики)
- Ранний РА (или «ранний установившийся РА») – первые 1-2 года болезни (когда можно определить первые признаки прогрессирования болезни)
- Недифференцированный артрит (НА) – воспалительное поражение суставов, не соответствующее (еще?) классификационным критериям РА

Особенности раннего РА

- Только в 50-60% случаев дебютирует с типичной клинической картины
- У 1/3 больных с картиной воспалительного поражения суставов наблюдается т.н. «недифференцированный артрит» (НА)
- У больных НА в течение 1 года наблюдения РА развивается в $\approx 30\%$ случаев

Недифференцированный артрит



Недифференцированный артрит

Таблица 1. Критерии прогноза
(решающее правило) для предсказания
развития РА у больных НА
(по: Van der Helm–van Mil A.H. et al., 2007)

Признак	Балл
Возраст	х 0,02
Пол – женский	0,5
Распределение поражения суставов	
• мелкие суставы кистей и стоп	0,5
• симметричное поражение суставов	0,5
• поражение суставов верхних конечностей	1
• поражение суставов верхних и нижних конечностей	1
Утренняя скованность (мм, ВАШ)	• 26–90 мм • >90 мм
	1 2
Число болезненных суставов	• 4–10 • 11 и >
	0,5 1
Число припухших суставов	• 4–10 • 11 и >
	0,5 1
С–реактивный белок	• 5–50 мг/л • >51 мг/л
	0,5 1,5
РФ–положительный	1
Анти–ЦЦП – положительные	2

Вывод 1

- **Клиническая картина – основа диагноза**
- **Классическая клиника позволяет верифицировать диагноз**
- **При раннем артрите клиническая картина может быть малоинформативной**
- **Нетипичная клиника требует дальнейшего обследования**

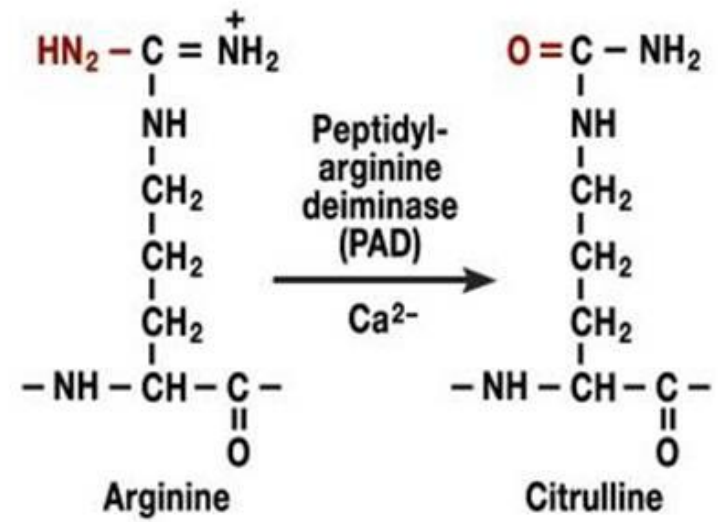
Лабораторное обследование

- Общий анализ крови
- Биохимический анализ крови
- Ревматоидный фактор
- Антитела к цитрулиннированным белкам

Ревматоидные факторы

- Наличие РФ - подтверждающий маркер РА
- При наличии РФ в сыворотке РА серопозитивный, при отсутствии – серонегативный
- РФ - недостаточно специфичный показатель (специфичность IgM РФ составляет 80-93% при чувствительности 50-90%)
- Может обнаруживаться у пожилых, при заболеваниях легких, при аутоиммунном тиреоидите при опухолях, при СЗСТ и системных васкулитах

Цитруллинирование белков в синовиальной оболочке при РА



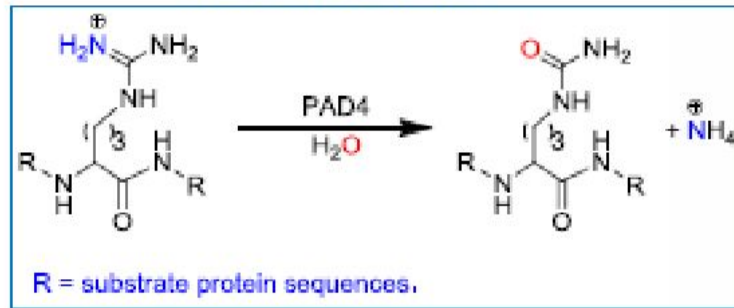
АСРА: что является антигеном?

- **Генерические:** ССР (отличный диагностический тест, не является аутоантигеном, ограниченные возможности в исследовании этиологии и патогенеза)
- **Специфические:** сit-фибриноген, виментин, энолаза, коллаген; подходит для исследования этиологии и патогенеза. Цитруллинироваться могут любые белки (актин, фибронектин и др.)

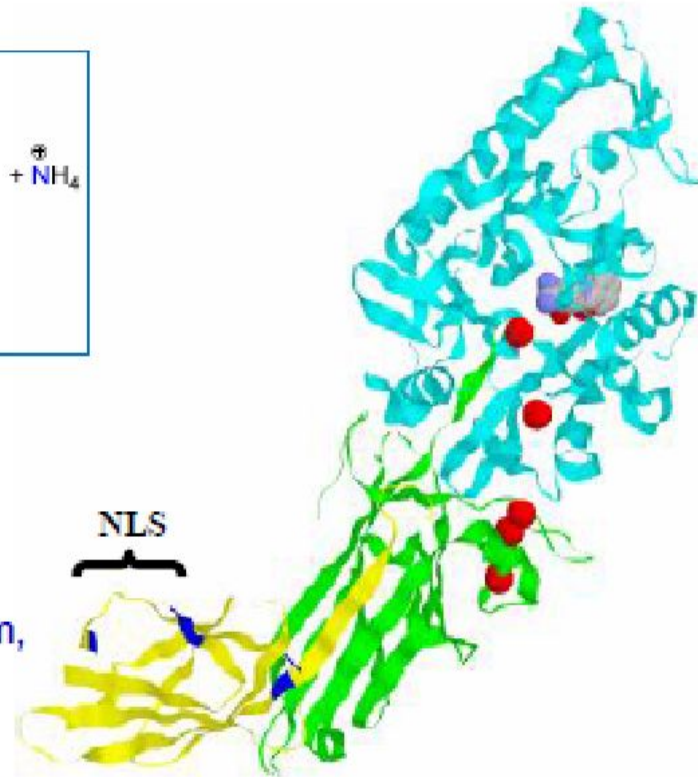
Протеин Аргинин Деиминазы (PADs)

Protein Arginine Deiminases (PADs)

- PAD family
 - PADs 1, 2, 3, 4, 6

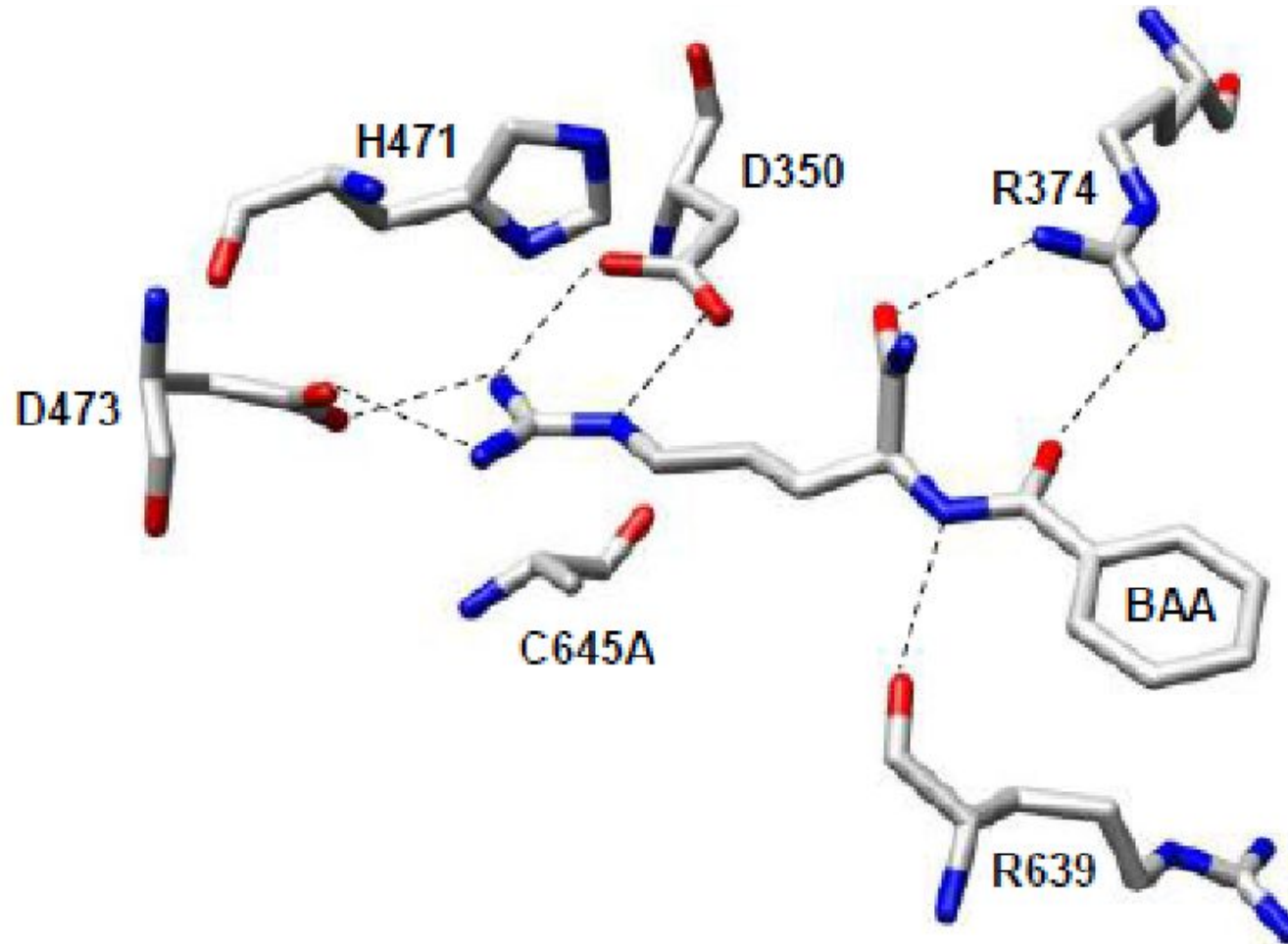


- Calcium activates PAD activity by >10,000-fold
- $K_{0.5} = 0.2$ to 0.5 mM
- ~75 kDa proteins
- Localized to the nucleus, cytoplasm, mitochondria, and granules.
- Histone modifying enzymes.
- RA patients produce autoantibodies that recognize citrullinated proteins.

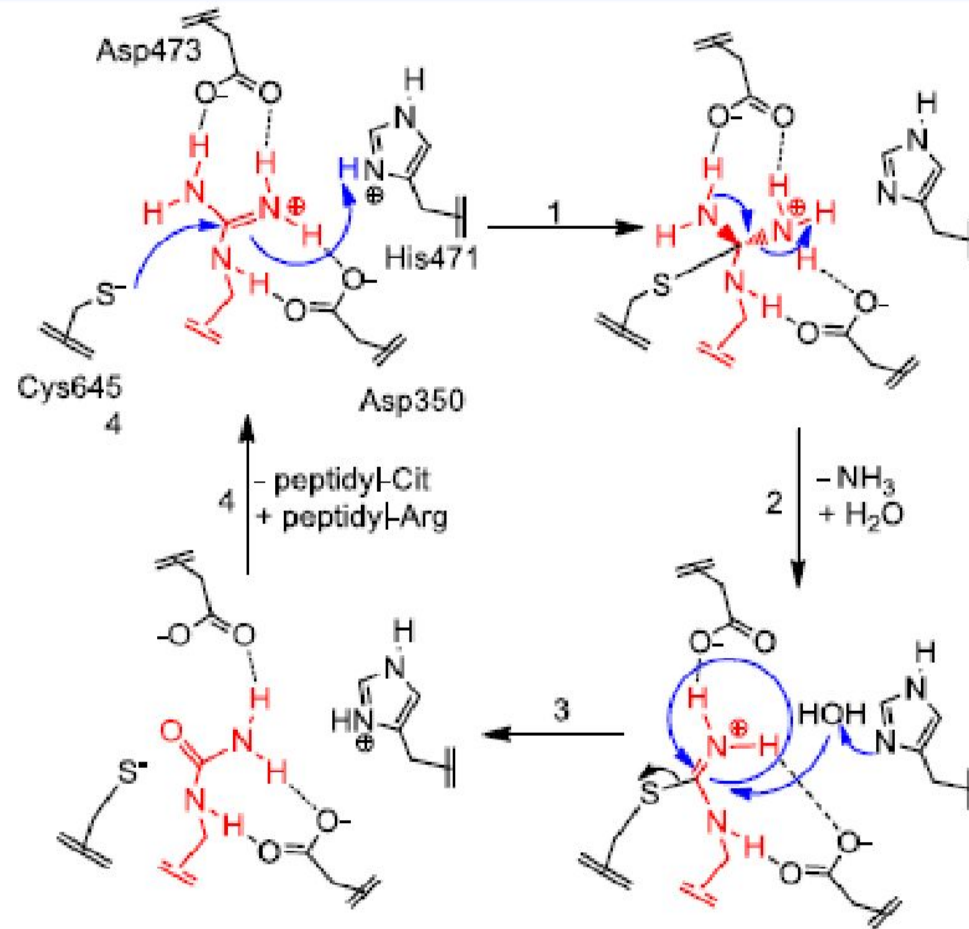


Arita et al. Nat. Struct. Mol. Biol. 2004, 11, 777-783.

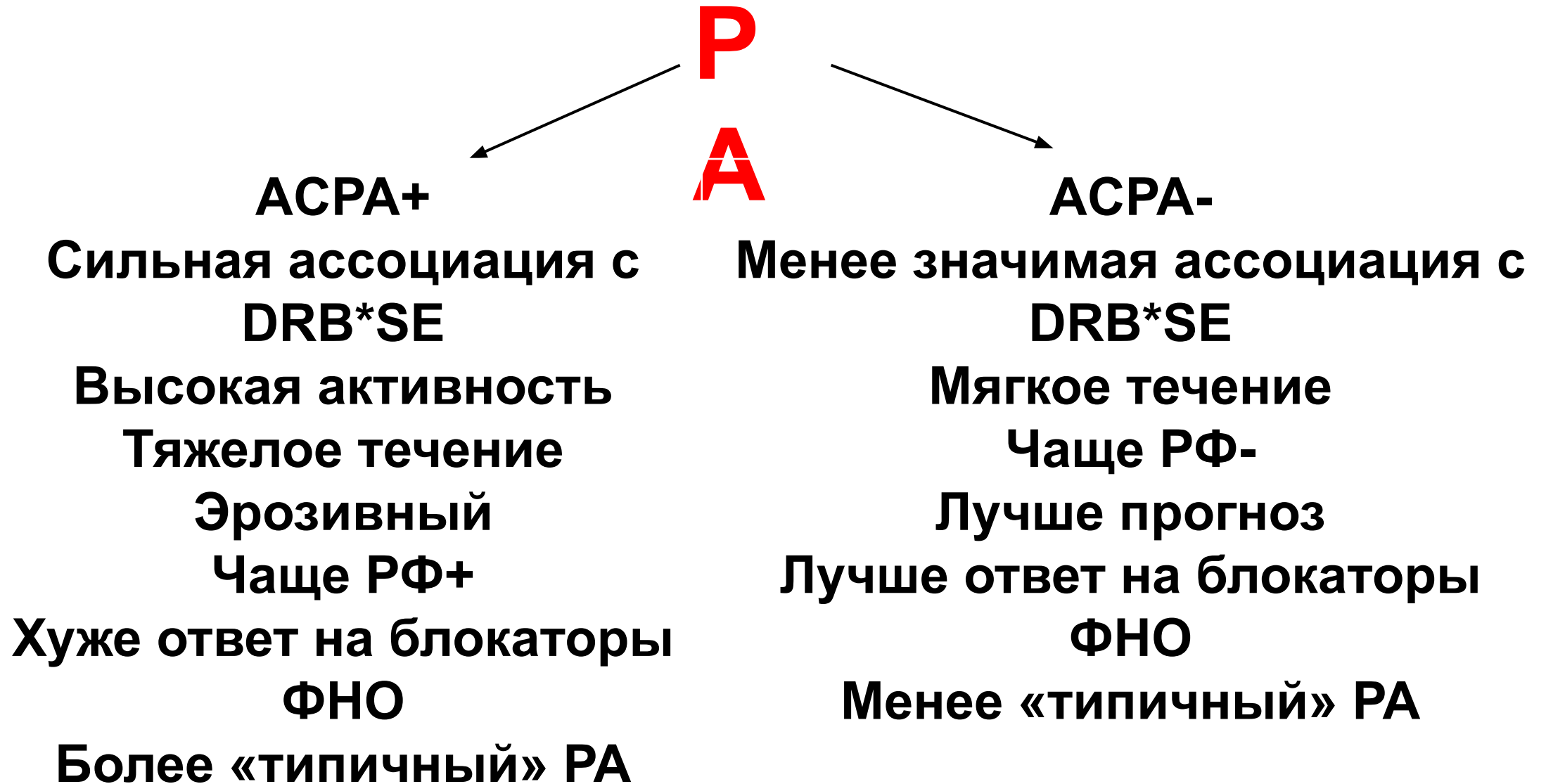
Активный сайт PAD4



Предполагаемый каталитический механизм

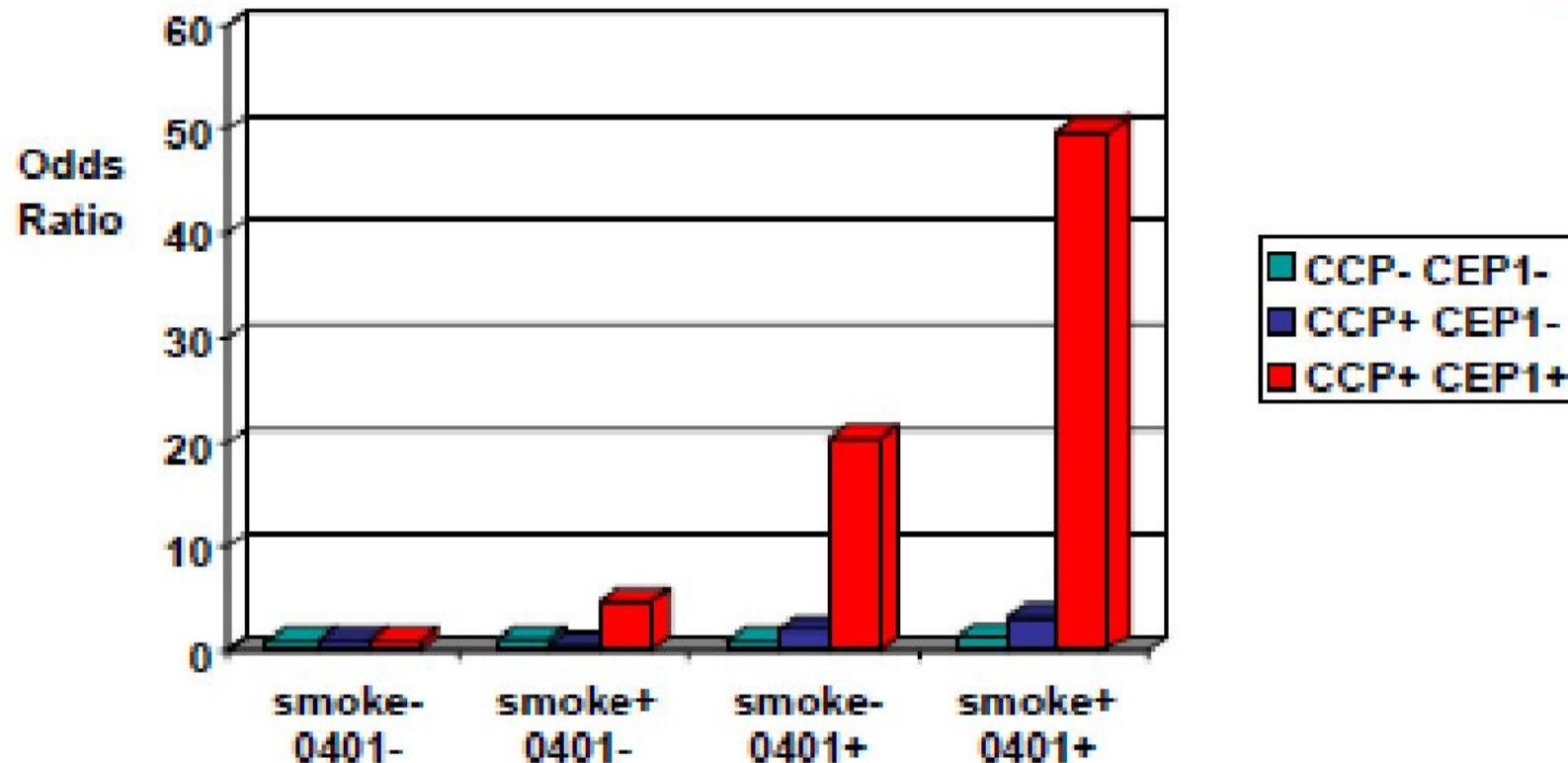


Клинические фенотипы ревматоидного артрита



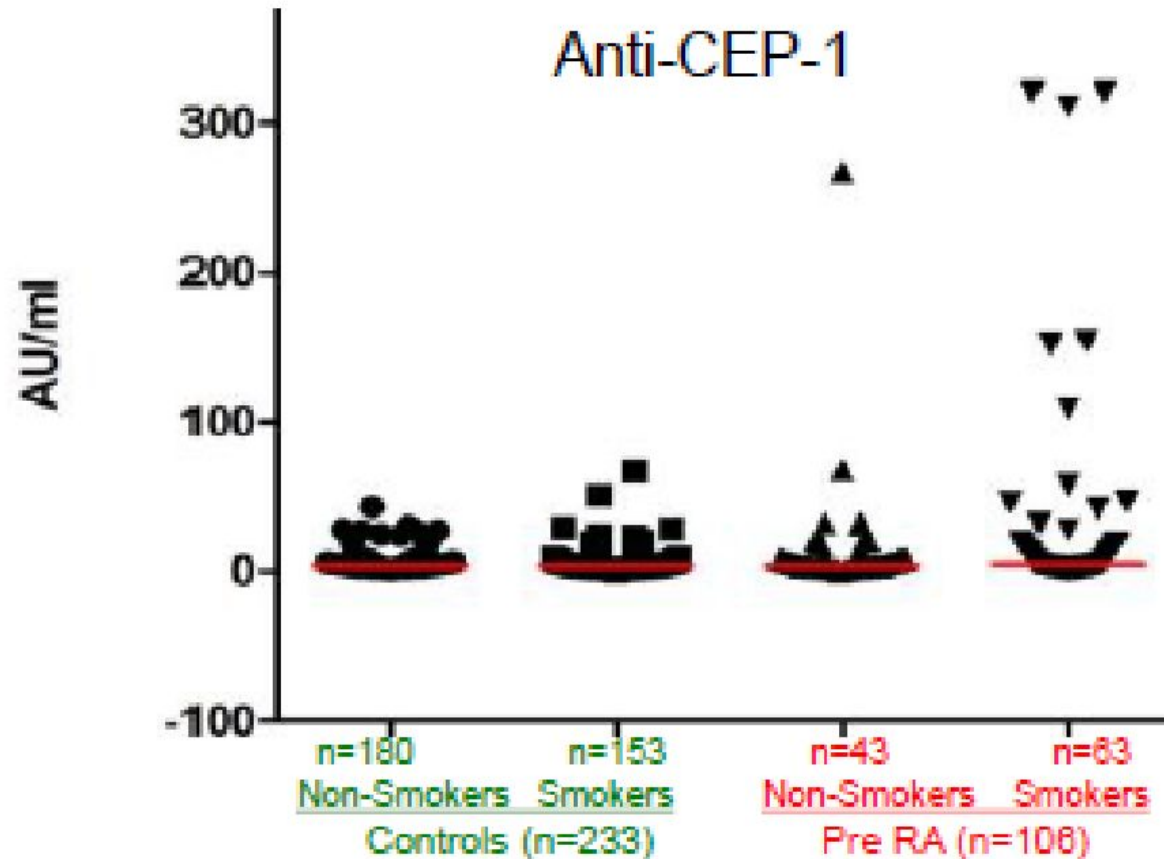
Курение ассоциировано с цитруллинированием

Mahdi H[†], Fisher BA^{*}, Källberg H, Plant D, Malmström V, Rönnelid J, Charles P, Ding B, Alfredsson L, Padyukov L, Symmons DP, Venables PJ, Klareskog L, Lundberg K. [Specific interaction between genotype, smoking and autoimmunity to citrullinated alpha-enolase in the etiology of rheumatoid arthritis. Nat Genet. 2009](#)



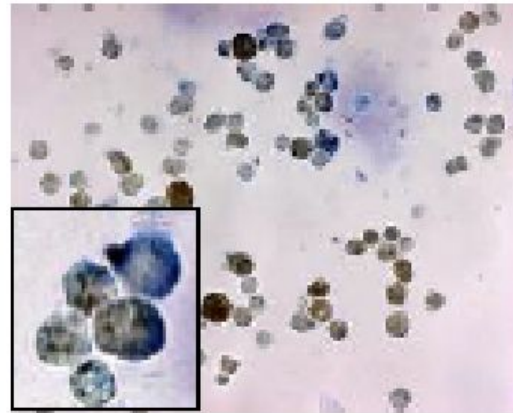
Курение ассоциировано с цитруллинированием

Smoking and ACPA also applies to Pre-RA. (From the EPIC cohort: unpublished)

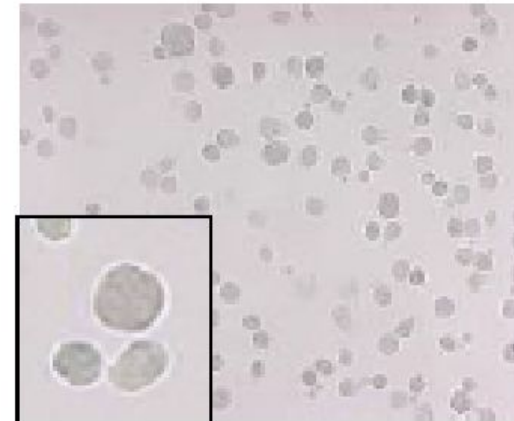


Курение ассоциировано с цитруллинированием

Citrullinated proteins in lungs from smokers



Smoker



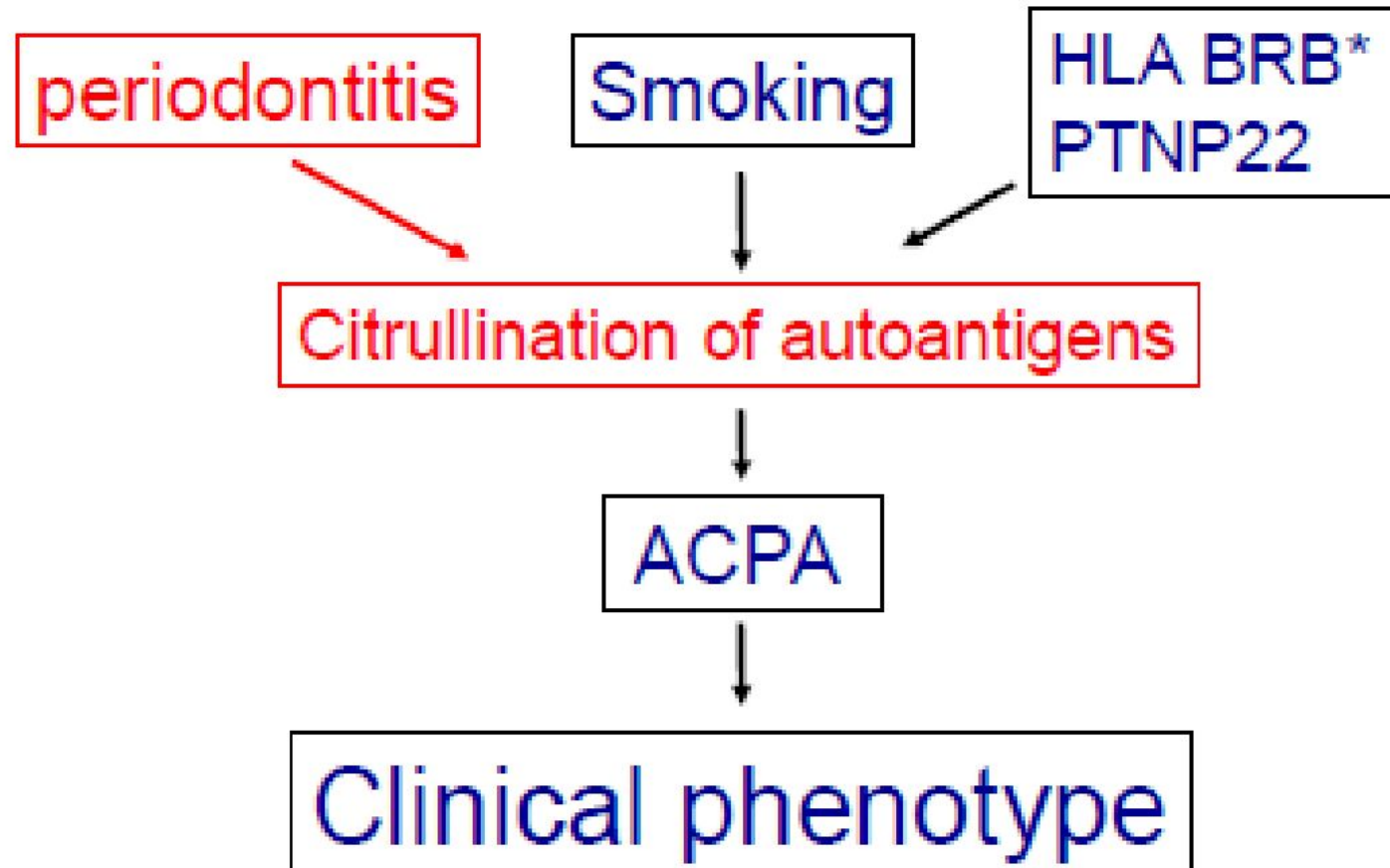
Non-smoker

<u>BAL Cells</u>			
F95 (cit proteins)	2/12	0/7	p ns
MCA (cit proteins)	5/9	1/15	p<0.05
PAD2 (no +ve)	14/14	14/14	
PAD2 (%cells +ve)	86% (85-94)	63% (40-89)	p<0.001
<u>Bronchial biopsy</u>			
F95 (cit proteins)	10/10	10/12	p ns

Makrygiannakis et al Ann Rheum Dis, 2008

Периодонтит и цитруллинирование

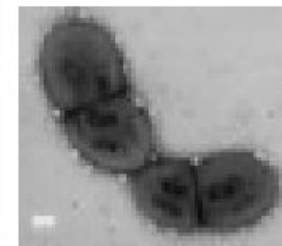
Aetiopathogenesis of RA



Периодонтит и цитруллинирование

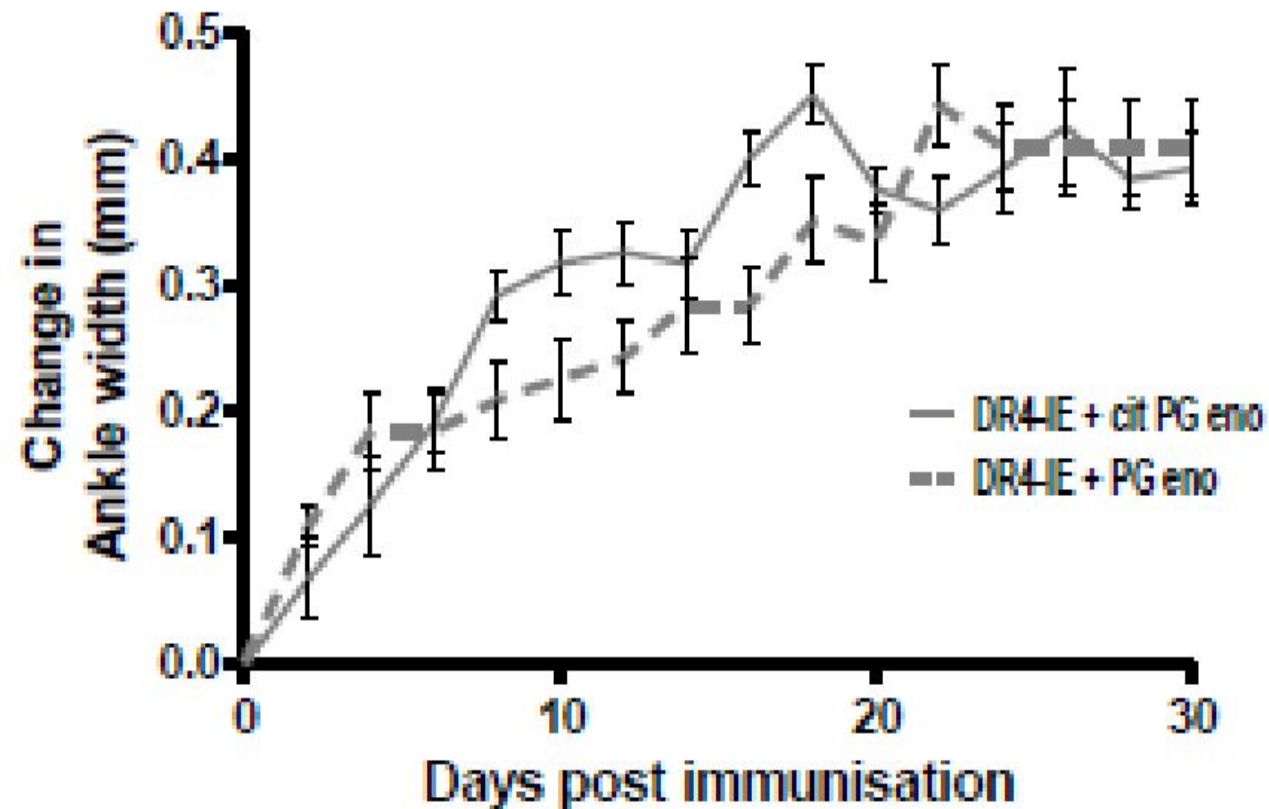
Porphyromonas Gingivalis: a potential environmental agent in RA

- 400BC, Hippocrates: removal of bad teeth cures arthritis
- 1950s-60s “total dental clearance” as treatment of RA
- Epidemiological association of periodontitis with RA
- Similar risk factors for PD and RA (smoking & HLA-DR4)
- Citruinated enolase from *P gingivalis* cross-reacts with human enolase. Karin Lundberg, Andrew Kinloch, Benjamin Fisher, Natalia Wegner, Robin Watt, Peter Charles, Ted Mikuis, Patrick Venables. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:3009-19.
- P gingivalis* encodes PPAD which citrullinates human autoantigens. Wegner N, Watt R, Sroka A, Elck S, Nguyen KA, Lundberg K, Kinloch A, Culshaw S, Potempa J, Venables PJ. *Arthritis Rheum.* 2010;2662-7.



Индукция артрита у DR4 IE мышей при иммунизации цитруллинированной и нативной энолазой *P. gingivalis*

Kinloch AJ, Alzabin S, Brintnell W, Wilson E, Barra L, Wegner N, Bell DA, Cairns E, Venables PJ. *Arthritis Rheum.* 2012 May;64:1691-2



P.gingivalis PAD: участник патогенеза РА

P. gingivalis PAD: a second bacterial molecule relevant to the pathogenesis of RA.



- Bacterial deiminase unique to *P. gingivalis* which citrullinates peptides from human autoantigens. Wegner N, Wait R, Brooks A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, Kinloch A, Culshaw S, Potempa J, Venables PJ. *Arthritis Rheum.* 2010;2662-7.

8 peptides were identified from the β chain of fibrinogen, 8 of which were citrullinated

Fibrinogen cleaved by arginine and lysine gingipains. PAD delimitates C terminal arginines to citrulline



NPSSGGGDFLAGDQWY **C15**
 GGSTSTGTGSETR **C15**
 NPSSGGTGGTATW
 NPSSAAVYDTASTGK
 RSHHFDGTR
 ESSSHHFGIAEFP **C11**

NPSKRIVCGVLELVVGTANTADSGGGDFLAG
GGGY **C11** GPRVVERHGGACHDSEWPFCSDE
 DNTYKCPSGCRPAGGLIHEVWQDFTKRINKL
 KNSLFEYQIMNDSHSLPTNINRILAGEFS
 SANRQNTVNRVSRDLASRIEVLGGSTVIEK
 VQHIQLLQIMVRAQLVINGRLEVEDIDIKR
 SCRGSCSRALARIVDINDYEDQQQLRQVI
 AKDLLPQRDRQHLPIDHGGVFDIVPGRFK
 SGLQGVFPDENKALDNGQHEMELERPGNE
 ITRGGSTSTGTGSETR **C11** NPSSAGSWN
 SSSGGPGSTGNFNPSSGGTGGTATWPGSS
 GPGSTGWNNGSGGTGGTGNQMPGSPRPGS
 TGTWMPGSEKRSAGHWTSRSDVSGSTGQW
 HSEGGIFRPSGPGGNAARPNPQWGTTEV
 SGVYSPGTRREYHTEKLVTSNGGDELATGK
 EIVTSGSTTTTRASCNTVTKTVGPDGHN
 EVTKEVVTSEGGSDCPEAMELGLLSGDEL
 DQFRIRHDEAAVFDALSTGKTFPGFTSPM
 LGEFVGETESRGGSGIPTNT **ESSSHHFG**
IAEFP **C11** GKSSYSHQFTSSTSYNNGDS
 TFEKQITQADKAGSADNNGTSTKINGHA
 KSRPVAGIHTSPGKPSLSP

Излечение РА без базисной терапии...

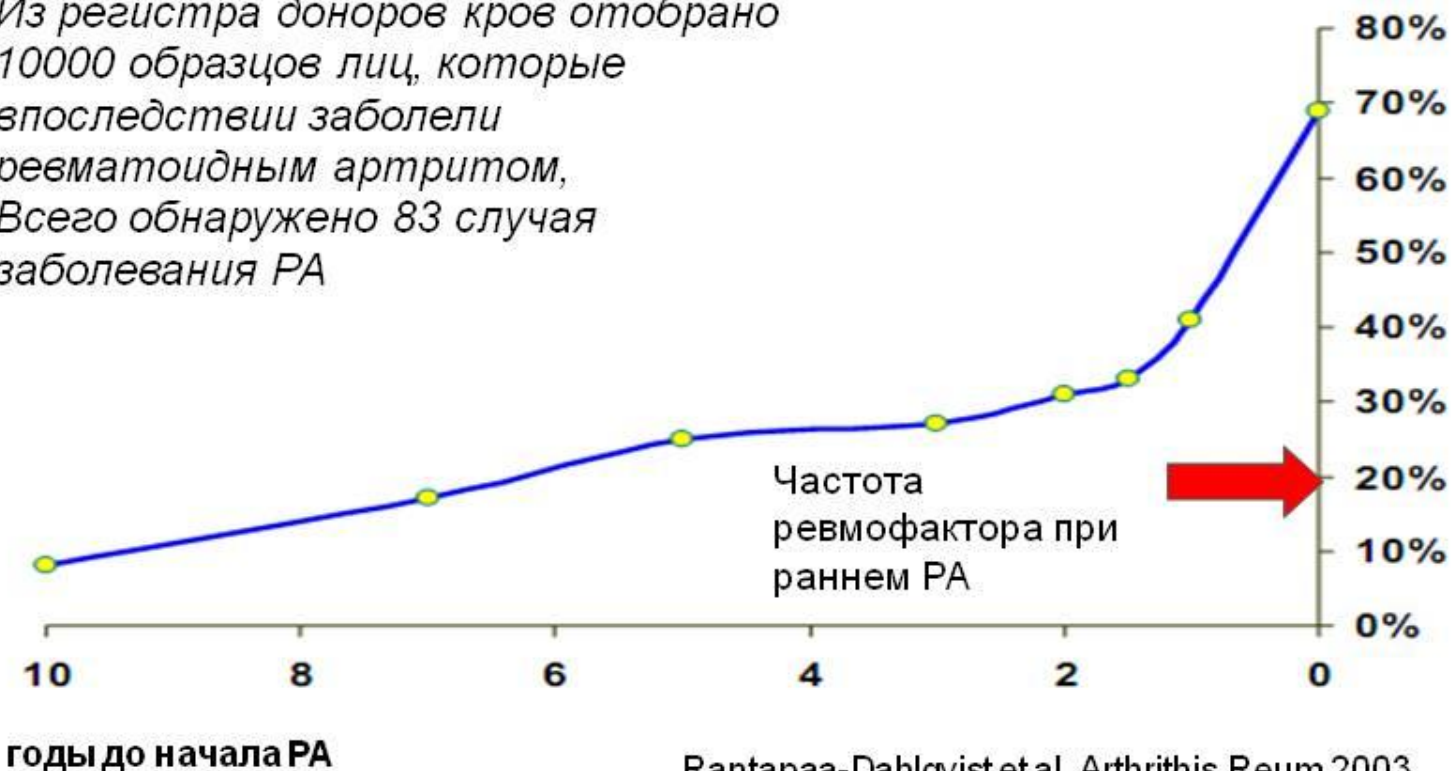
- [Medicine \(Baltimore\)](#). 2014 Dec;93(27):e195. doi: 10.1097/MD.0000000000000195.
- **Could early rheumatoid arthritis resolve after periodontitis treatment only?: case report and review of the literature.**
- [Salemi S¹](#), [Biondo MI](#), [Fiorentino C](#), [Argento G](#), [Paolantonio M](#), [Di Murro C](#), [Malagnino VA](#), [Canzoni M](#), [Diamanti AP](#), [D'Amelio R](#).
- [Author information](#)
- **Abstract**
- Rheumatoid arthritis (RA) is an immune-mediated polyarthritis; currently no pathogenic agent has been identified as a disease trigger. A patient with RA, presumably caused by periodontal infection, whose remission has been observed after periodontitis treatment in absence of specific RA therapy, is reported here for the first time, to our knowledge. A 61-year-old male patient presented migrant arthritis associated with antibodies against citrullinated protein antigens positivity. The clinical features allowed to make RA diagnosis according to the 2010 European League against Rheumatism/American College of Rheumatology RA classification criteria. X-ray [of the](#) second upper molar showed chronic apical periodontitis. After its treatment, arthritis remission has been observed in the absence of specific RA therapy. It has been suggested that periodontitis may have a trigger role in RA pathogenesis. This could be explained by the enzymatic action of *Porphyromonas gingivalis*, probably leading to break tolerance to collagen. The identification and subsequent treatment of periodontitis should therefore be considered pivotal in RA prophylaxis and management.



Выявление антител к циклическому цитруллиновому пептиду в диагностике ревматоидного артрита

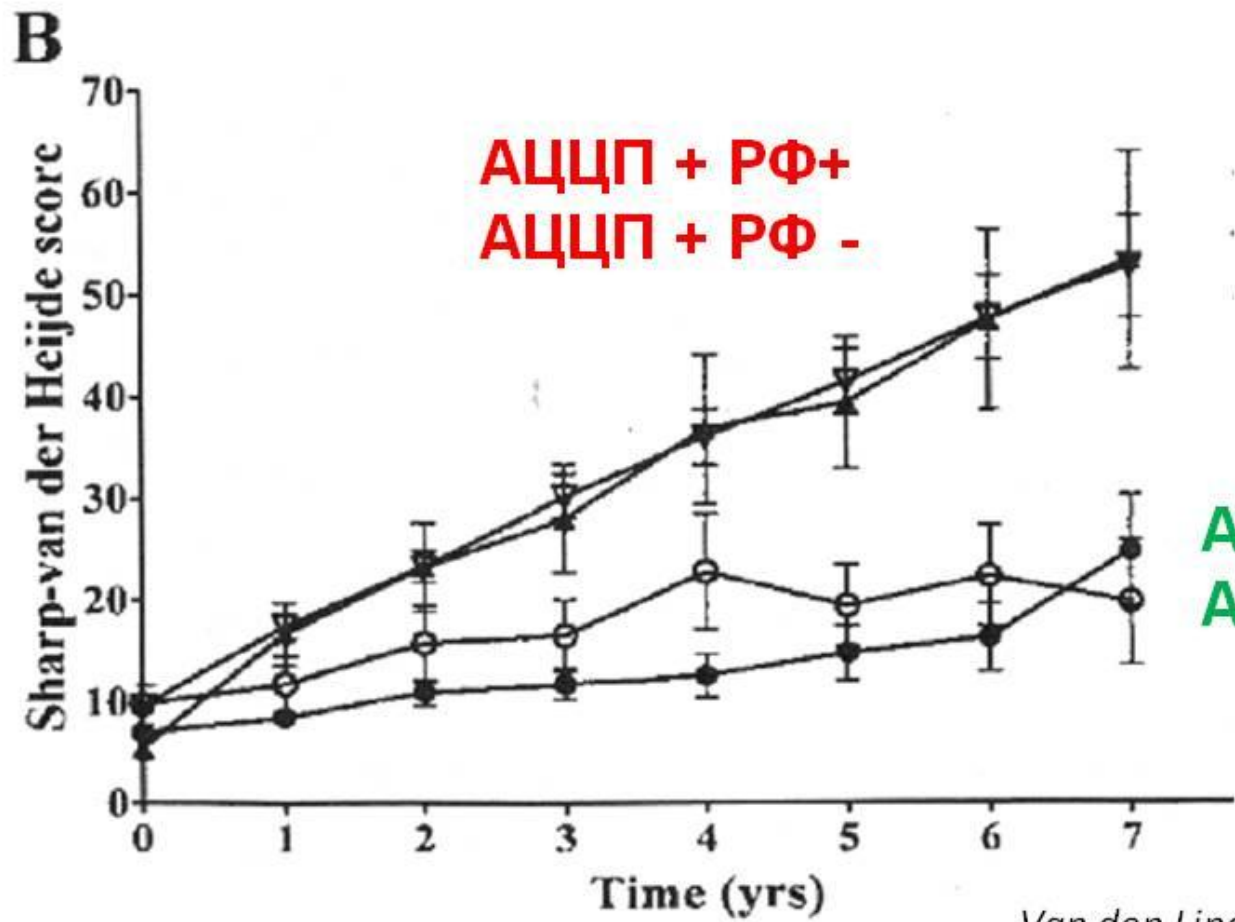


Из регистра доноров кров отобрано 10000 образцов лиц, которые впоследствии заболели ревматоидным артритом, Всего обнаружено 83 случая заболевания РА



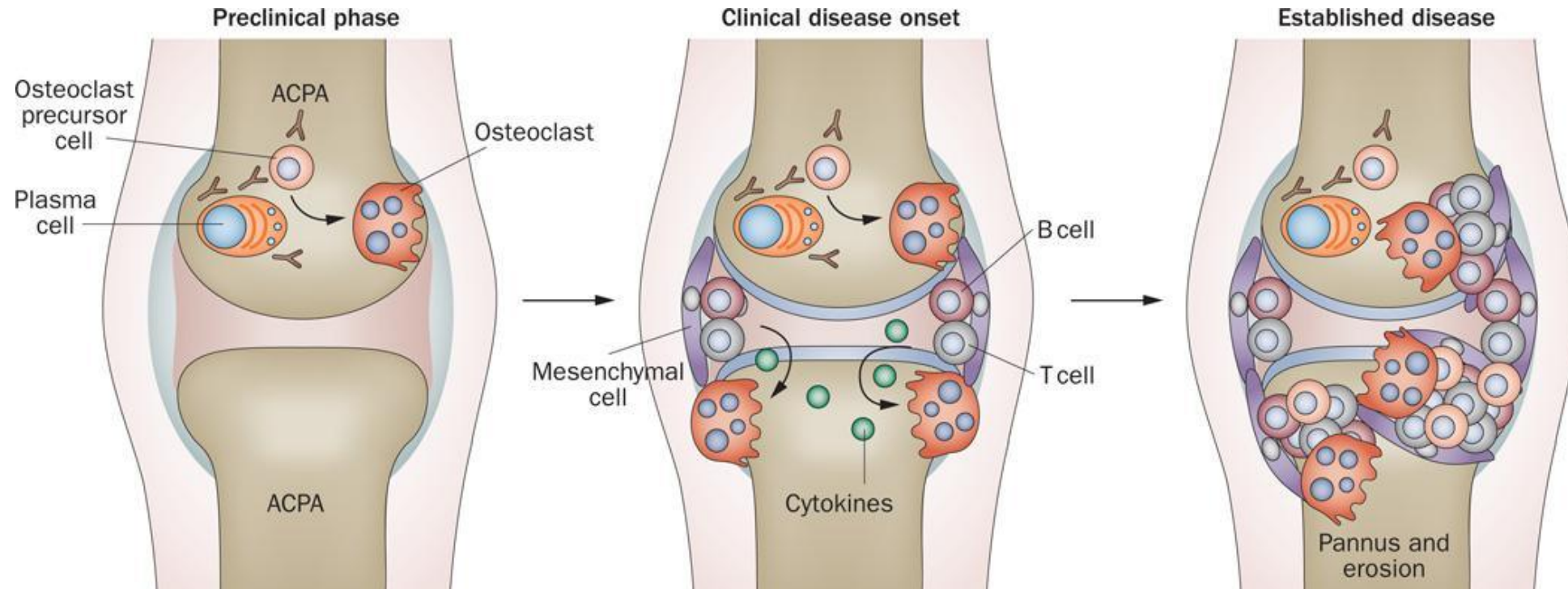


Серопозитивность по антителам к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП/ССР) прогнозирует развитие деструкций при ревматоидном артрите вне зависимости от РФ



ACP - RF+
ACP - RF -

Роль АСРА в деструктивном процессе



NIH Public Access

Author Manuscript

Nat Rev Rheumatol. Author manuscript; available in PMC 2014 July 15.

Published in final edited form as:

Nat Rev Rheumatol. 2012 November ; 8(11): 656–664. doi:10.1038/nrrheum.2012.153.

Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment

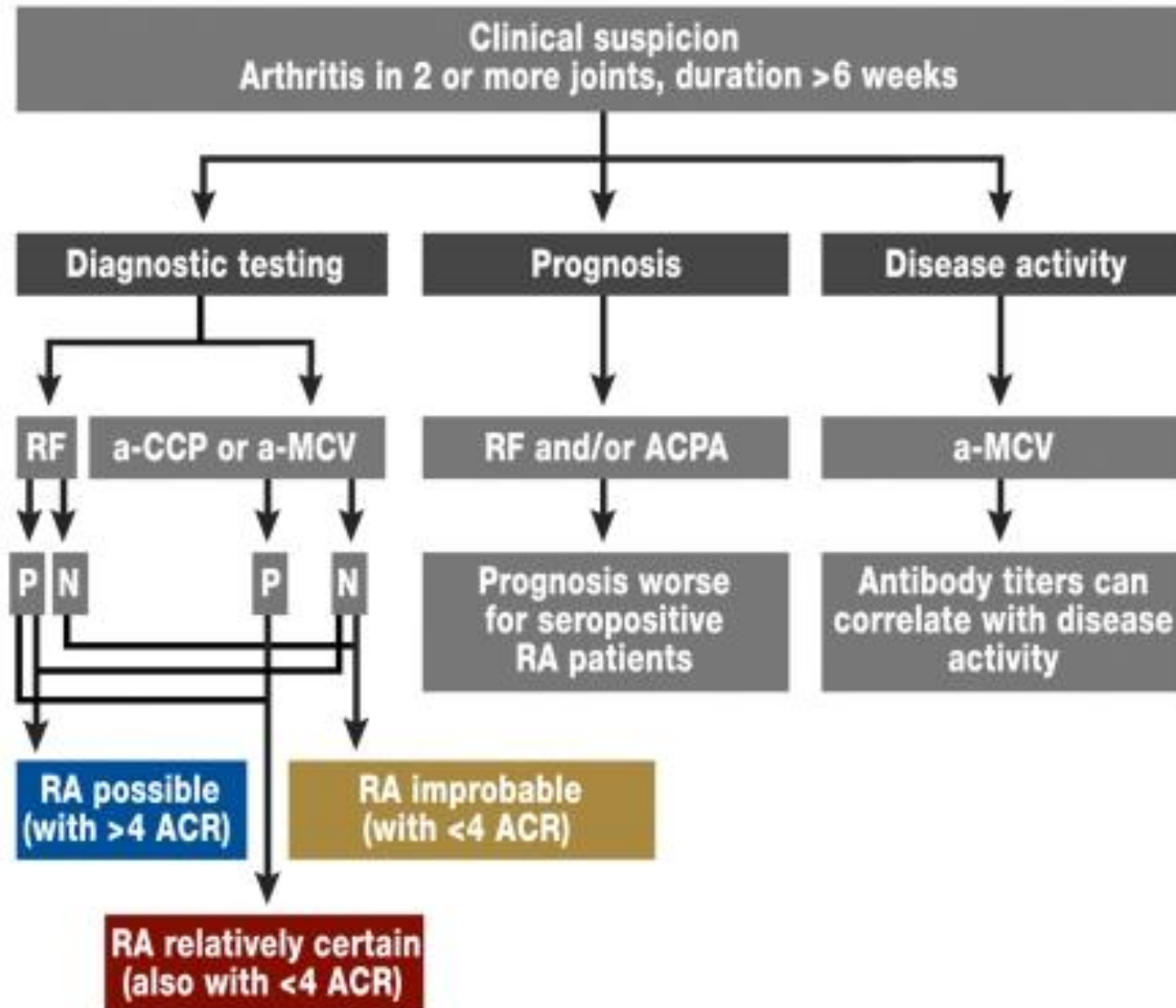
Georg Schett and

Department of Internal Medicine 3, University of Erlangen-Nuremberg, Krankenhausstrasse 12, 91054 Erlangen, Germany

Ellen Gravallese

Department of Medicine, University of Massachusetts Memorial Medical Center and University of Massachusetts Medical School, 55 Lake Avenue North, Worcester, MA 01655, USA

Серологическая диагностика РА



REVIEW ARTICLE

The Serological Diagnosis of Rheumatoid Arthritis

Antibodies to Citrullinated Antigens

Karl Egerer, Eugen Feist, Gerd-Rüdiger Burmester

Вывод 2

- Общеклинические лабораторные методы позволяют оценить активность РА, наличие и выраженность системных проявлений и осложнений**
- Серологическое обследование помогает верификации диагноза (РФ и АЦЦП), позволяет оценить активность (АЦЦП, АЦВ) и прогноз (РФ и АЦЦП)**

Ревматоидный артрит – рентгенологическая диагностика

Поражение типичных для РА суставов в первые годы болезни:

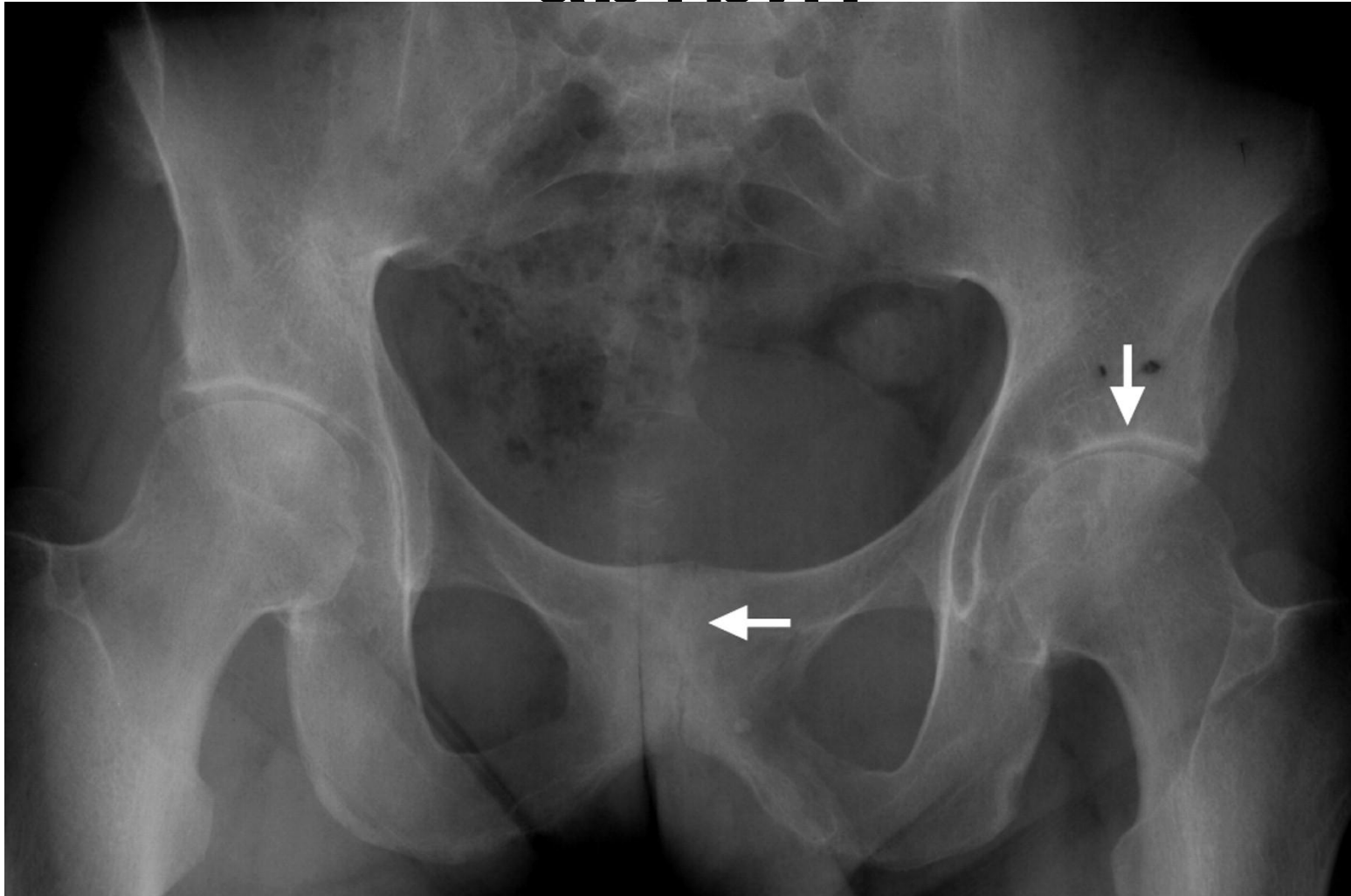
- 2 - 5 пястнофаланговые и проксимальные межфаланговые суставы
- Шиловидный отросток локтевой кости
- Суставы запястья
- Латеральная поверхность головки 5 плюсневой кости
- Медиальные поверхности головок 2-4 плюсневых костей
- Остальные



Остеолиз: это не ревматоидный артрит



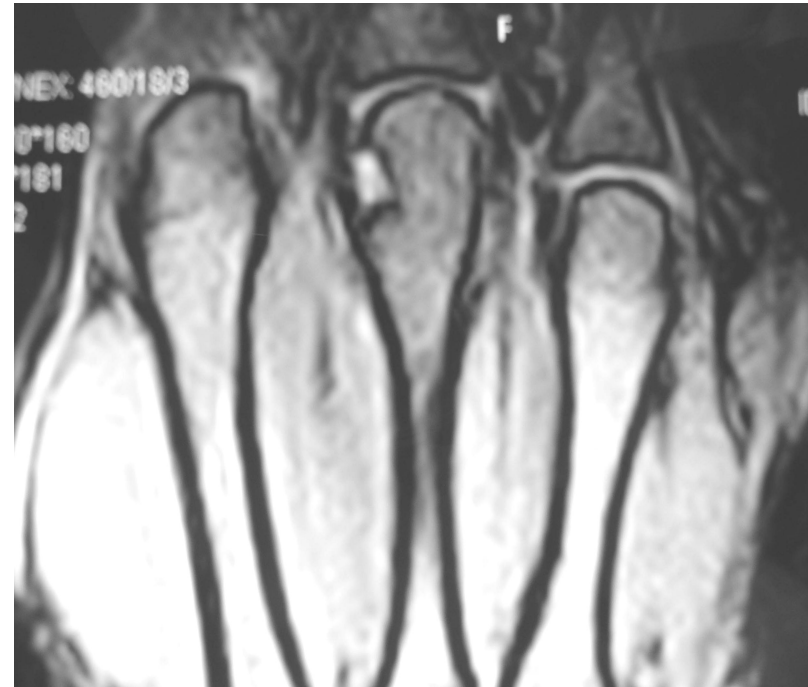
Анкилоз КПС: это не ревматоидный артрит



Это тоже не ревматоидный артрит...



Ревматоидный Артрит – МРТ диагностика



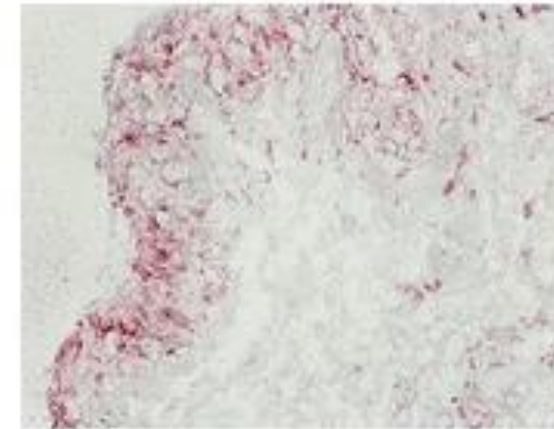
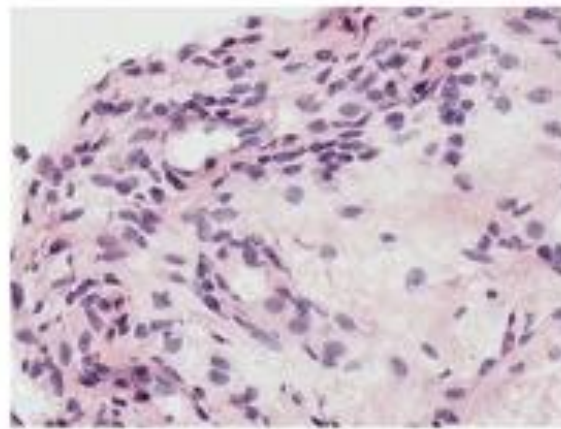
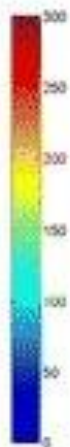
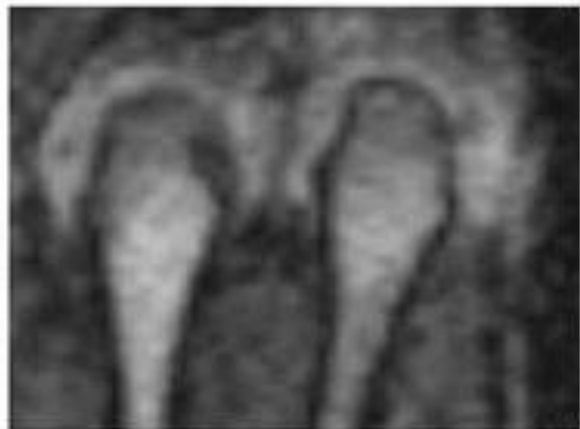
CE-MRI T1

DCE-MRI

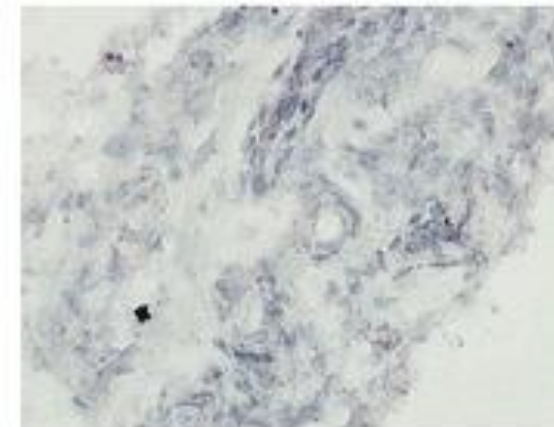
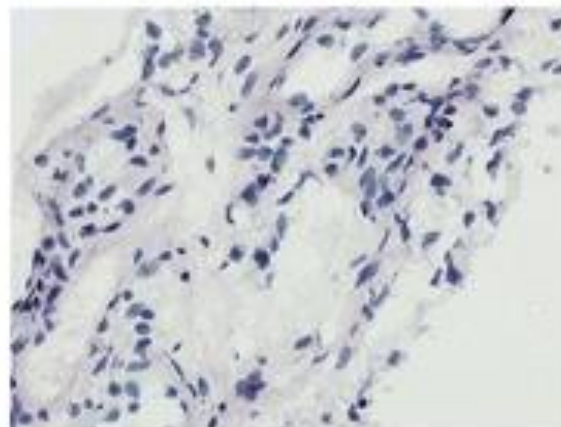
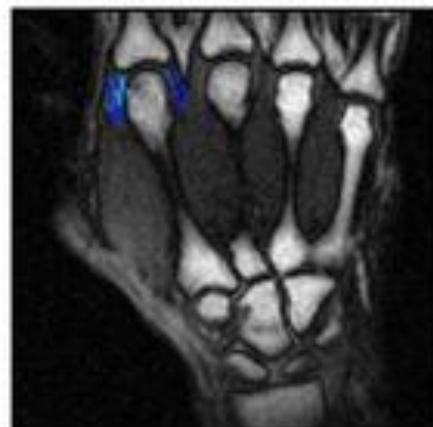
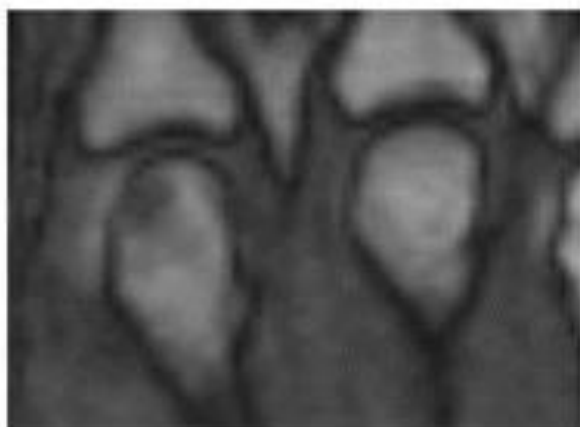
HE

CD68

A



B



Vordenbäumen et al. *Arthritis Research & Therapy* 2014, **16**:452
<http://arthritis-research.com/content/16/5/452>



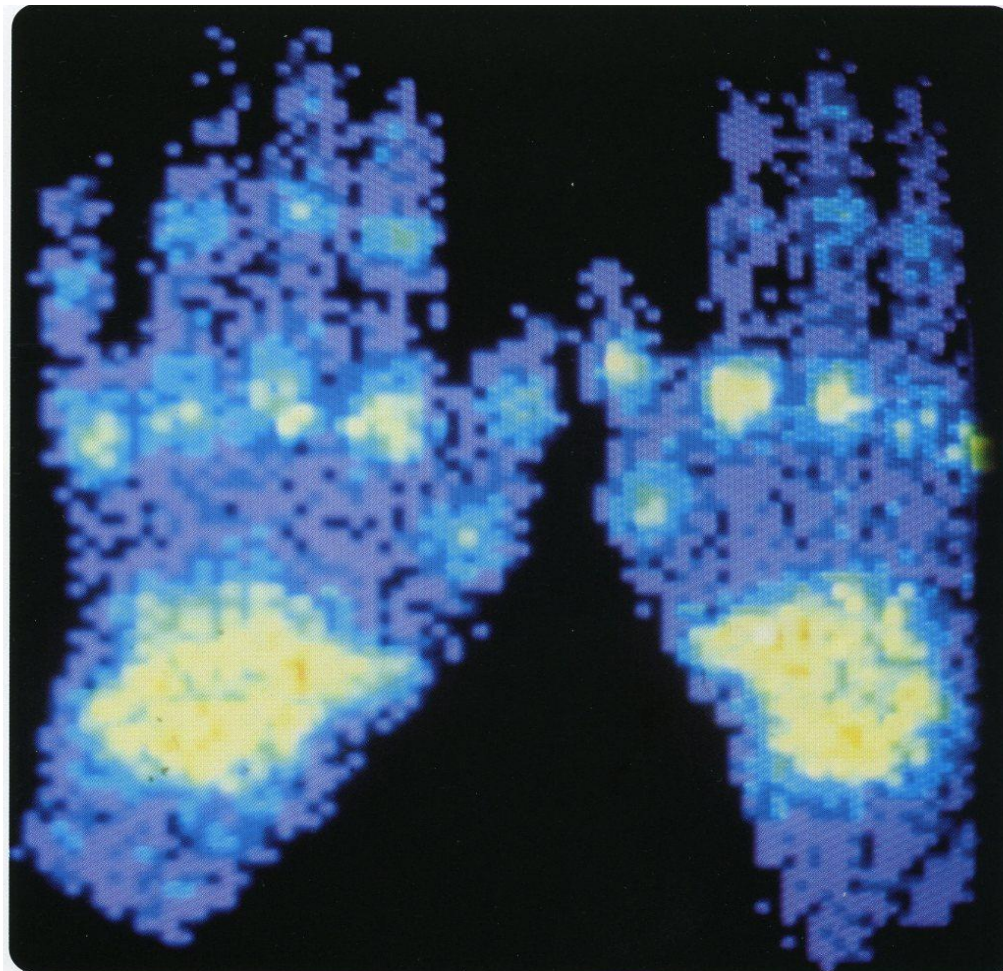
RESEARCH ARTICLE

Open Access

Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of metacarpophalangeal joints reflects histological signs of synovitis in rheumatoid arthritis

Stefan Vordenbäumen^{1†}, Christoph Schleich^{2†}, Tim Lögters³, Philipp Sewerin¹, Ellen Bleck¹, Thomas Pauly⁴, Anja Müller-Lutz², Gerald Antoch², Matthias Schneider¹, Falk Miese² and Benedikt Ostendorf¹

Сцинтиграфия при РА





The Role of Bone Scintigraphy in the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis According to the 2010 ACR/EULAR Classification Criteria



A

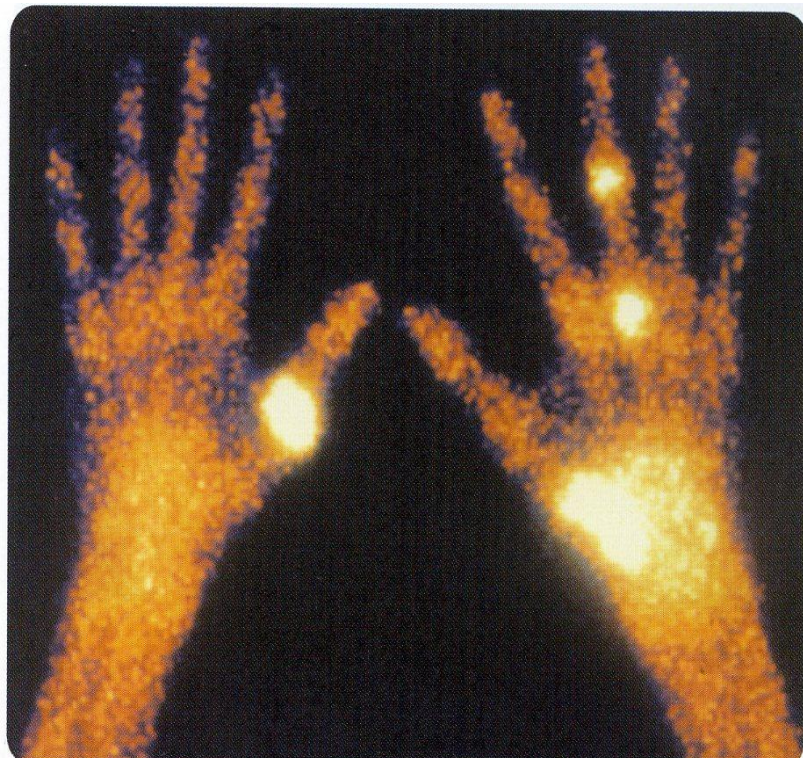


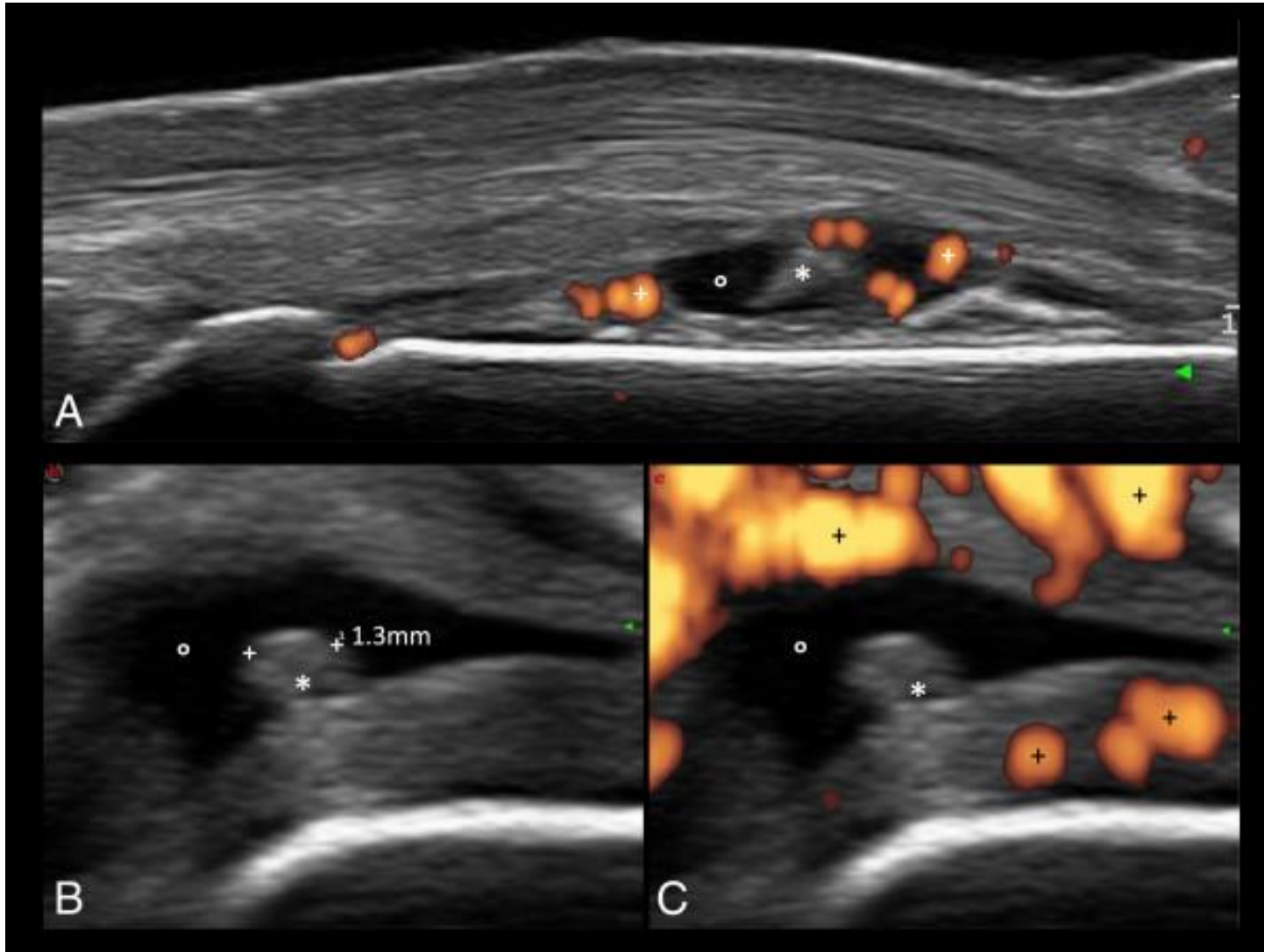
B



C

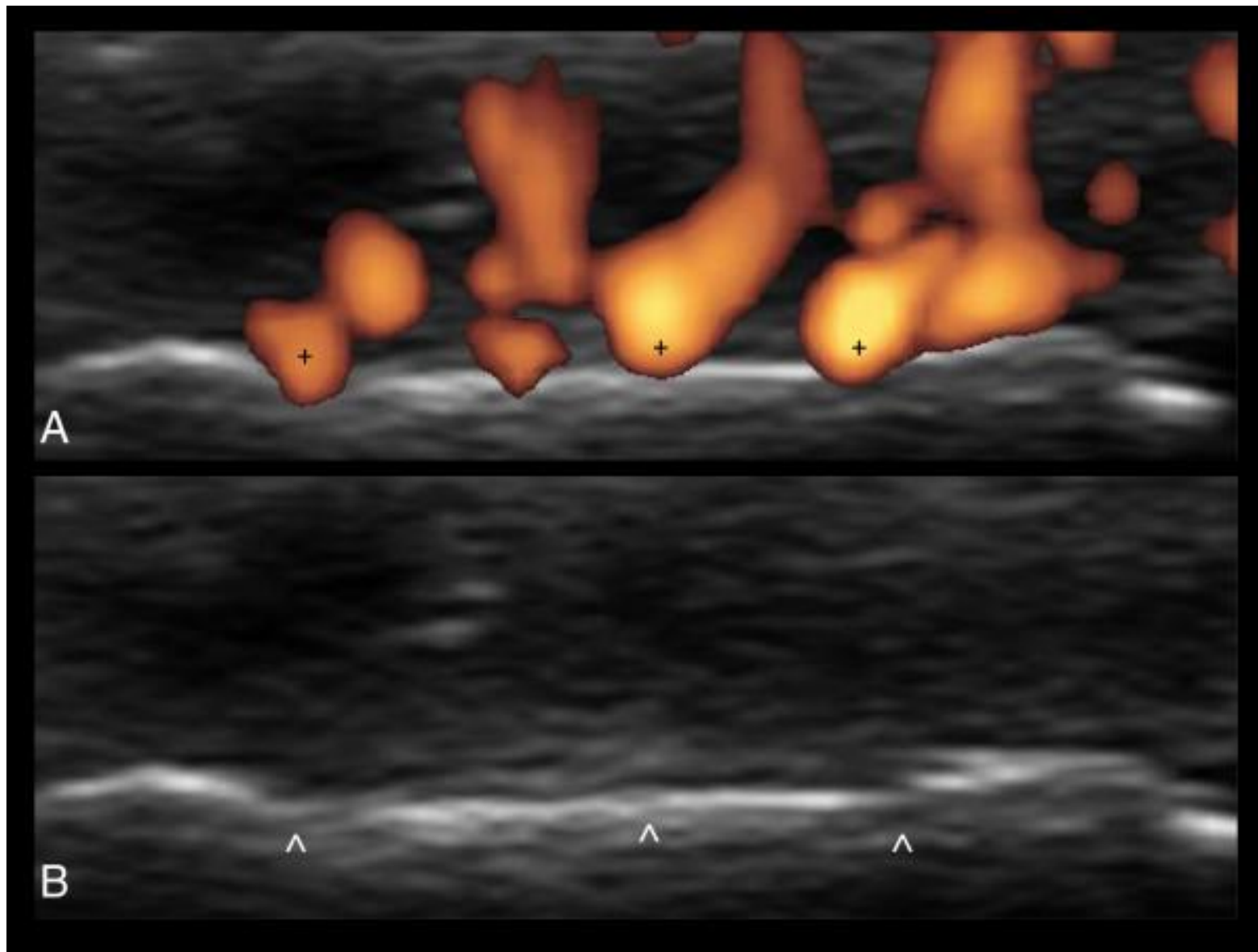
Псориатический артрит –сцинтиграфия





Ранний артрит:
 продольное дорсальное сканирование 2 ПФС (А) демонстрирует воспалительные изменения (А) – скопление жидкости (°), синовиальная гипертрофия (*) и multiple power Doppler spots (+). Поперечное сканирование (В, С) лучше показывает наличие паннуса – предиктора анатомических изменений.





Ранний агрессивный артрит (дорсальное поперечное сканирование) доплеровский сигнал тесно прилежит к костному краю (А).

Аналогично без Допплера (В) видно эрозирование костного края (>) в точке контакта с синовиальным паннусом (+)

Šenolt et al. *BMC Medicine* 2014, 12:49
<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/49>



Cutting edge: issues in autoimmunity

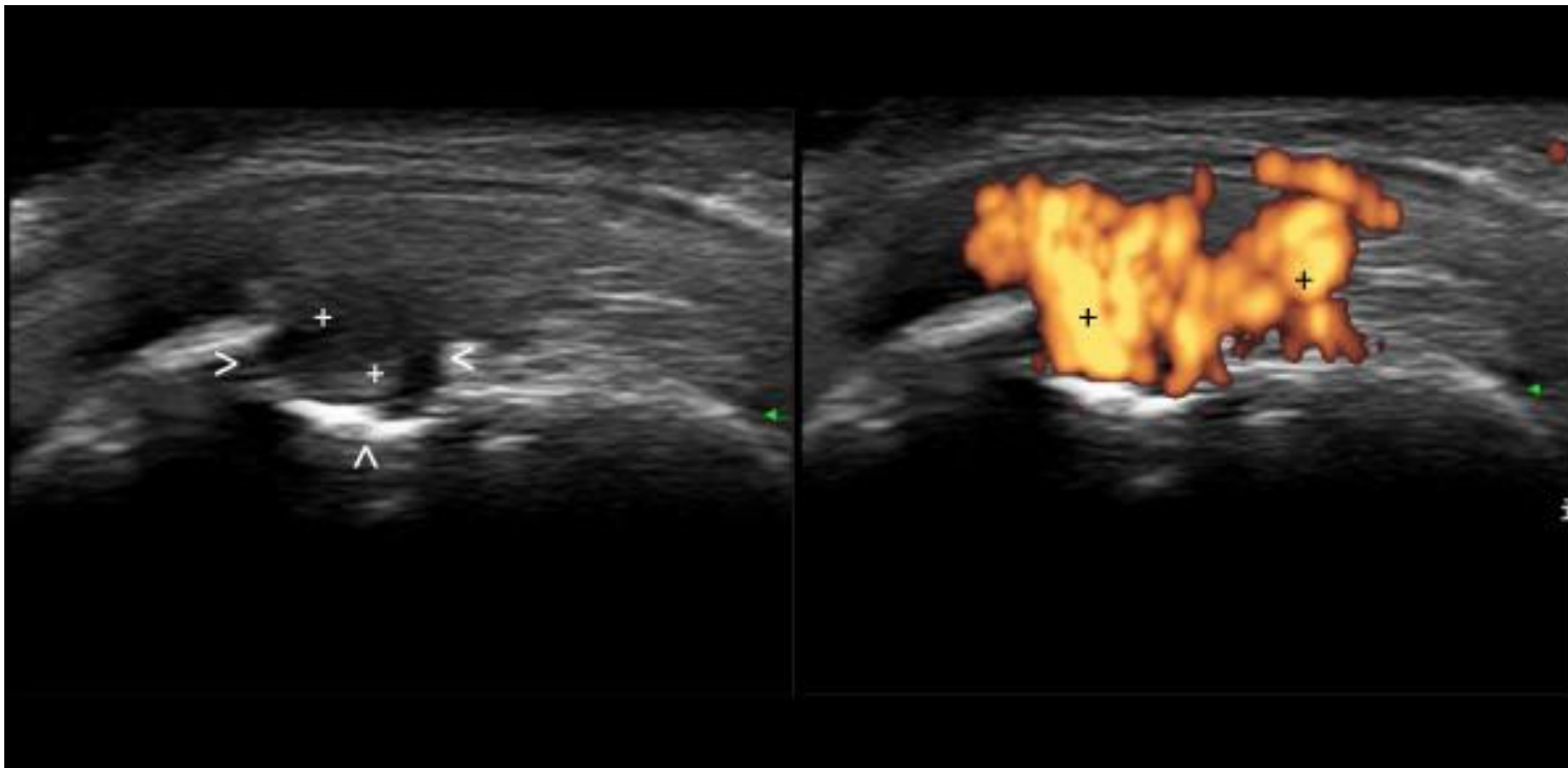
BMC Medicine

COMMENTARY

Open Access

Laboratory biomarkers or imaging in the diagnostics of rheumatoid arthritis?

Ladislav Šenolt^{1,2*}, Walter Grassi^{3,4} and Peter Szodoray⁵



**Поздний артрит: головка пястной кости:
крупная субхондральная костная эрозия (>),
заполненная хорошо перфузированным паннусом
(+), что подтверждает наличие выраженной
воспалительной активности и указывает на
недостаточно эффективное лечение**

Вывод 3

- **Визуализация необходима для верификации диагноза (МРТ, УЗИ, сцинтиграфия)**
- **Для оценки стадии (рентгенография, МРТ)**
- **Дифференциальной диагностики (УЗИ, МРТ)**
- **Для оценки осложнений (рентгенография)**
- **Рентгенография на ранней стадии неинформативна**

Диагностика РА

**Классификационные критерии
ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010**

**1. Клинические признаки поражения суставов
(припухлость и/или болезненность):**

1 крупный сустав – 0 баллов

2-10 крупных – 1 балл

1-3 мелких суставов – 2 балла

4-10 мелких суставов – 3 балла

**10 и более суставов (из них 1 и более мелкие)
– 5 баллов**

Диагностика РА

2. Серология (РФ и АЦЦП):

Отрицательны – 0 баллов

Слабопозитивны (выше нормы не более чем в 3 раза) – 3 балла

3. Длительность синовита:

менее 6 недель – 0 баллов

более 6 недель – 1 балл

4. Острофазовые показатели:

норма СРБ и СОЭ – 0 баллов

повышение СРБ и СОЭ – 1 балл

Диагностика РА

Определенный РА – если сумма баллов по 4 разделам составляет 6 и более баллов

Ранняя диагностика РА на практике – первый этап

Критерии EULAR клинического подозрения на
РА для врачей общей практики
(P. Emery et al., Ann Rheum Dis 2002;61:290–297)

- ≥ 3 припухших сустава
- Вовлечение пястно- и плюснефаланговых суставов («+» симптомы «сжатия»)
- Утренняя скованность ≥ 30 минут



Консультация ревматолога

Вывод 4

- Лучше перестраховаться, чем оставить пациента без наблюдения**
- Не бояться диагноза недифференцированный артрит и назначения базисной терапии**

