

# Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит – воспалительное системное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным хроническим эрозивным артритом (синовитом) периферических суставов и системным воспалительным поражением внутренних органов.

# Эпидемиология РА

Одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний человека, частота которого в популяции в среднем составляет 1%. Женщины болеют в 2,5 раза чаще.

# Этиология

1. Экзогенные: вирусы (парвовирус В19, ретровирусы, вирус Эпштейна-Барра), бактериальные суперантигены (микоплазма, микобактерии, кишечные бактерии), токсины, в т.ч. компоненты табака.

2. Эндогенные: коллаген типа II, стрессорные белки и др.

3. Неспецифические: травма, аллергены и др.

4. Генетические факторы: носители определенных антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA-DR1, HLA-DR4 и др.

# Патогенез РА

Неспецифические стимулы (адьюванты)



Активация врожденного иммунитета  
Активация Т и В лимфоцитов



АРТРИТ

Генетические факторы  
(низкий ФНО,  
высокий ИЛ-10 и др.)



«Самолимитированный» артрит



Иммунный ответ против  
«артритогенных антигенов»

Генетические  
Факторы  
(HLA-DR и др.)



Хронический артрит



# Патогенез

В развитии деструкции хряща ведущую роль придают цитокинам RANKL, OPG и их рецепторов (RANKL), принимающих важную роль в регуляции цитокин-зависимой резорбции костной ткани.

На поздних стадиях в патогенезе РА начинают преобладать автономные («опухолеподобные») процессы, обусловленные соматической мутацией синовиальных фибробластов и дефектами апоптоза (гиперэкспрессия гена опухолевой супрессии p 53, мутация H-ras гена).

*Ведущим морфологический признак ревматоидного воспаления – формирование эктопического очага гиперплазии синовиальной ткани, инвазивный рост которого (паннус) приводит к разрушению суставного хряща и субхондральной кости.*

# Классические признаки поражения суставов

1. Потенциально обратимые (ранние) – синовит;
2. Необратимые (структурные) – эрозии, анкилоз.

# Варианты течения.

- Длительная спонтанная клиническая ремиссия (менее 10%).
- Интермиттирующее течение (15-30%). Периодически возникает ремиссия, сменяющаяся обострением с вовлечением ранее не пораженных суставов.
- Прогрессирующее течение (60-75%). Нарастает деструкция суставов, вовлечение новых суставов, внесуставные проявления.
- Быстро прогрессирующее течение (10-20%). Активность постоянно высокая, тяжелые внесуставные проявления.

# Стадии РА (E. Emery et al.)

- Очень ранний РА (12 недель с момента появления симптомов)
- Ранний установленный РА (более 12 недель, критерии)
- Установленный стабильный РА – более 1 года, стабильно лечится БМПП
- Резистентный РА

# Степень активности РА

**Ремиссия.** Скованности, гипертермии, припухлости суставов нет, СОЭ не более 12 мм/ч, С-протеин не определяется.

**1-я степень активности** – скованность суставов проходит через 30 минут после вставания с постели, гипертермия, экссудативные изменения незначительны, СОЭ до 20 мм/ч, С-протеин-+.

**2-я степень активность** – скованность суставов проходит к 12 часам, местная гипертермия и экссудативные изменения выражены умеренно, СОЭ до 40 мм/ч, С-протеин ++.

**3-я степень активности** – скованность выражена в течение всего дня, сочетается с местной гипертермией, экссудативными изменениями в суставах, СОЭ выше 40 мм/ч, С-протеин +++ и более.

# **Классические признаки поражения суставов**

- **Потенциально обратимые (ранние) - синовит. Длительность утренней скованности коррелирует с выраженностью синовита и составляет не менее 1 часа.**
- **Необратимые (поздние) – эрозии, анкилоз. Структурные изменения могут развиваться быстро («ранний» артрит), в течение первых месяцев болезни.**

# Суставы, наиболее часто поражаемые при РА

● Пястно-фаланговые	90-95%
● Лучезапястные	80-90%
● Проксимальные межфаланговые	65-90%
● Коленные	60-80%
● Плюснефаланговые	50-90%
● Плечевые	50-60%
● Голеностопные/таранно-пяточные	50-80%
● Шейный отдел позвоночника	40-80%
● Тазобедренные	40-50%
● Височно-челюстные	20-30%

# Суставы-исключения

- **Суставы мизинца**
- **Дистальные межфаланговые суставы**
- **Суставы позвоночника (за исключением шейного отдела)**
- **Илео-сакральные сочленения**

# Внесуставные проявления

## **Конституциональные симптомы:**

генерализованная слабость, недомогание, похудание, субфебрильная лихорадка.

**Сердце:** перикардит, васкулит, гранулематозное поражение клапанов сердца (очень редкая причина аортального порока сердца и сердечной недостаточности), раннее развитие атеросклероза.

**Легкие:** плеврит, интерстициальное заболевание легких, облитерирующий бронхиолит, ревматоидные узелки в легких (синдром Каплана).

**Кожа:** ревматоидные узелки, утолщение и гипотрофия кожи, васкулит (дигитальный артериит с развитием гангрены пальцев, сетчатое ливедо, микроинфаркты в области ногтевого ложа).

**Нервная система.** Компрессионная нейропатия, симметричная сенсорно-моторная нейропатия, множественный мононеврит (васкулит), цервикальный миелит.

**Глаза.** Сухой кератоконъюнктивит, эписклерит, склеромалация (редко может вести к потере зрения), периферическая язвенная кератопатия.

**Почки.** Амилоидоз, васкулит, нефрит.

# **Изменения лабораторных показателей.**

- **Анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, эозинофилия**
- **Нейтропения**
- **Ускорение СОЭ**
- **Увеличение СРБ**
- **Гипоальбуминемия**
- **Увеличение уровня креатинина**
- **Увеличение уровня печеночных трансаминаз**
- **Гипергликемия**
- **Дислипидемия**
- **Наличие РФ**
- **Увеличение уровня анти-ЦЦП антител, АНФ**
- **Определение HLA – DR4.**

# Особые формы РА

## Синдром Фелти:

- РА
- лимфаденопатия
- спленомегалия
- гиперспленизм
- склонность к инфекциям.

# Синдром Стилла

- серонегативный (по РФ) несимметричный олигоартрит с поражением средних и крупных суставов.

Классификационные критерии (Yamaguchi et al., 1992)

## **Большие критерии:**

1. Лихорадка ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) в течение 1 нед. и более
2. Артралгии в течение 2 недель и более
3. Типичная сыпь (пятнистая, неяркая – цвета семги – на туловище и конечностях во время пика лихорадки)
4. Лейкоцитоз ( $\geq 10000$  в  $1 \text{ мм}^3$  и нейтрофилез  $\geq 80\%$ ).

## **Малые критерии:**

1. Боли в горле
2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия
3. Лабораторные признаки дисфункции печени
4. Отсутствие РФ и АНФ в сыворотке

*Диагноз устанавливается при наличии 5 критериев  
(2 из которых должны быть большими)*

# Диагностические критерии ревматоидного артрита (ACR/EULAR, 2010)

• Категории	Характеристика	Баллы
• <b>A. Поражение суставов</b>	1 большой сустав	0
• <i>исключая дистальные</i>	2-10 больших суставов	1
• <i>межфаланговые,</i>	1-3 малых суставов	2
• <i>первый запястнопястный,</i>	4-10 малых суставов	3
• <i>первый плюснефаланговый</i>		
• <b>B. Серологический тест</b>		
• Отрицательные РФ и АЦП		0
• Слабо + тесты на РФ или АЦП		1
• Высоко+ тесты на РФ или АЦП		2
• <b>C. Маркеры острой фазы воспаления</b>		
• С-реактивный белок и СОЭ		0
• Аномальные С-реактивный белок и СОЭ		1
• <b>D. Длительность симптомов</b>	<6 недель	0
•	более 6 недель	1

# Примечание:

- **Наличие 6 из 10 баллов указывает на определенный ревматоидный артрит.**
- **Сокращения:** АЦП - антитела к цитруллированному пептиду, РФ - ревматоидный фактор, СОЭ - скорость оседания эритроцитов

## **Примечание:**

1. Критерии используются у пациентов с синовитом (припуханием) хотя бы одного сустава, который не объяснить другими болезнями, например СКВ, подагрой или псориазом.
2. Большие суставы - плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные. Малые суставы - пястнофаланговые, проксимальные межфаланговые, 2-5 плюснефаланговые, межфаланговый большого пальца, запястные.
4. Слабо+ тесты - 3-кратное повышение от нормального уровня и ниже. Высоко+ тесты - более чем в 3 раза выше от нормального уровня

# Показания для консультации у ревматолога с подозрением на ранний РА:

1. 3 и более воспаленных суставов;
2. Поражение пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов: положительный эффект поперечного «сжатия»;
3. Утренняя скованность: более 30 мин.

# Рентгенологические стадии

**I стадия** – околоуставной эпифизарный остеопороз, «размытая» структура костной ткани эпифиза, утолщение периартикулярных тканей;

**II стадия** – то же + сужение суставных щелей, единичные симметричные, небольших размеров узур-эрозии с четкими краями

**III стадия** – то же + множественные эрозии, в толще эпифизов – микрокисты; обширные разрушения суставных поверхностей, остеолиз пястных костей;

**IV стадия** – то же + анкилоз, подвывихи в пястно-фаланговых суставах с ульнарной девиацией, протрузия вертлужной впадины (при поражении тазобедренного сустава).

# Синовиальная жидкость

Снижение вязкости; рыхлый муциновый сгусток; лейкоцитоз (более  $6 \times 10^9/\text{л}$ ); нейтрофилез (25-90%).

Исследование имеет вспомогательное значение, главным образом при дифференциальной диагностике РА с другими заболеваниями суставов, такими как остеоартроз, микрокристаллический и септический артрит.

# Морфологическое исследование

Биопсия синовиальной оболочки с морфологическим исследованием синовиальной ткани - важный диагностический показатель РА. Всегда наблюдается отложение фибрина на поверхности синовиальной оболочки или в интерстициальной ткани, что сочетается с дилатацией сосудов и отеком. Могут образовываться очаги некроза с эрозиями на поверхности синовиальной оболочки.

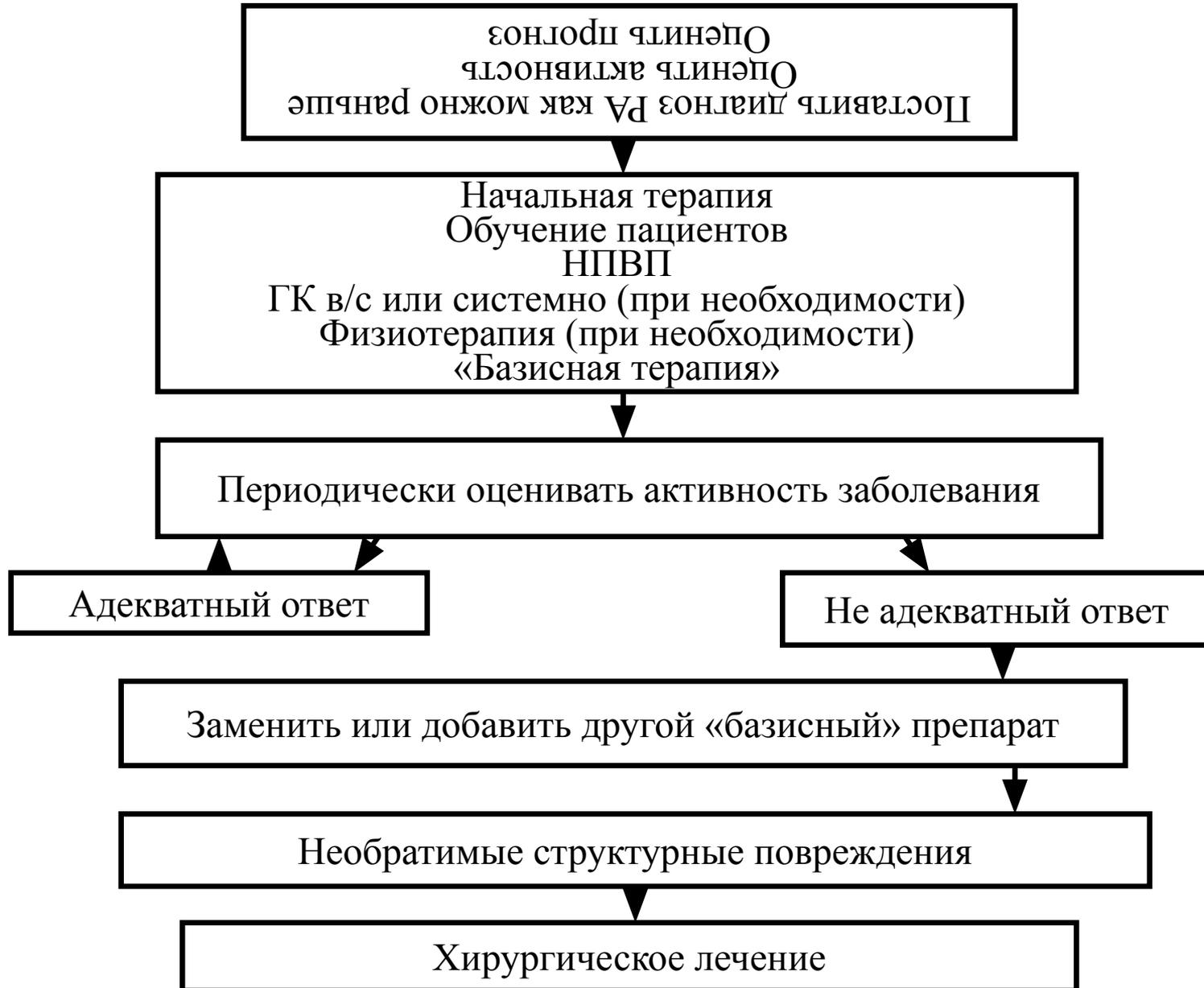
Артроскопия в сочетании с синовиальной биопсией на ранней стадии не позволяет четко дифференцировать РА от других воспалительных заболеваний суставов, однако характер морфологических изменений может иметь определенное прогностическое значение.

# Лечение РА

## Цели терапии:

- уменьшение симптомов (недомогание, боли, отек и скованность суставов);
- предотвращение деструкции, нарушений функции и деформации суставов;
- сохранение качества жизни;
- достижение клинической ремиссии;
- увеличение продолжительности жизни.

# Тактика ведения пациентов с РА



# Нефармакологические методы лечения

1. Изменение стереотипа двигательной активности;
2. Лечебная физкультура;
3. Лазерное облучение пораженных суставов при незначительной или умеренной активности;
4. Санаторно-курортное лечение в периоде ремиссии или при незначительной активности;
5. Применение ортезов – приспособлений из термопластика, надеваемые на время сна и удерживающие сустав в правильном положении.
6. Протезирование коленных и тазобедренных суставов, хирургическое лечение деформаций кистей и стоп.

# Фармакологические методы лечения

1. Симптоматическая терапия.
  - А) НПВП
  - Б) глюкокортикостероиды
  - В) локальная (внутрисуставная) терапия ГК.
2. Базисная противовоспалительная терапия.

# Симптоматическая терапия

**НПВП** – основные средства симптоматической терапии, назначаемые с целью уменьшения боли и воспаления в суставах.

**Рекомендации.** Необходимо стремиться использовать как можно меньшую дозу НПВП, которую следует максимально снизить или отменить после получения эффекта от лечения базисными противоревматическими препаратами.

**Недостатки.** Редко полностью подавляют клинические проявления артрита. Не влияют на прогрессирование повреждения суставов. Вызывают побочные эффекты, особенно у лиц пожилого возраста.

# Симптоматическая терапия (продолжение)

**Терапия ГК.** Применение не рекомендуется для рутинного использования и должно проводиться только по строгим показаниям.

**Низкие дозы ГК (<10 мг/сут).** Показаны для снижения активности РА, пока не начнут действовать базисные препараты (БП);

- При неэффективности НПВП и БП.
- Показаны при противопоказаниях к НПВП или при побочных эффектах на фоне лечения НПВП (например, у лиц пожилого возраста с почечной недостаточностью).

При назначении ГК необходимо проведение базового обследования (АД, костная денситометрия) и наблюдений в динамике: АД (каждый визит), наличие полиурии и полидипсии, отеков, одышки, нарушения зрения, ожирения, сахар мочи и денситометрия (раз в год).

**Недостатки:** возможность прогрессирования болезни, несмотря на клиническое улучшение, или после отмены ГК; токсические реакции, требующие мониторинга – АГ, гипергликемия, остеопороз и др.

# Симптоматическая терапия (продолжение)

Пульс-терапия ГК. Пульс-терапия позволяет достигнуть быстрого (в течение 24 часов), но кратковременного (на 3-12 нед) подавления активности воспаления даже у больных, резистентных к предшествующей терапии.

Показанием для пульс-терапии является ревматоидный васкулит.

Влияние пульс-терапии на рентгенологическое прогрессирование поражения суставов не доказано.

**Локальная (внутрисуставная) терапия ГК.** Применяется для подавления артрита в начале болезни или обострений синовита в одном или нескольких суставах, улучшения функции суставов. Имеет вспомогательное значение. Обострение моноартрита при РА может быть связано не только с активностью самого заболевания, но и развитием инфекционного или микрористаллического артрита. Не рекомендуется проведение повторных инъекций ГК в один и тот же сустав чаще, чем 1 раз в 3 мес.

# Базисные (болезнь-модифицирующие) препараты

Особенности:

- медленное развитие лечебного действия и медленное достижение терапевтического эффекта (обычно через 2-4 месяца после начала лечения);
- выраженное подавление иммунных, лабораторных, клинических проявлений болезни);
- замедление темпов суставной деструкции;
- сохранение признаков улучшения и даже ремиссии в течение нескольких месяцев после отмены препарата, что связано с кумуляцией лекарственного средства в организме;
- близкая эффективность всех базисных средств (особенно на ранней стадии заболевания), которая снижается по мере прогрессирования болезни, когда на первый план выступает индивидуальный подбор препарата и его дозы;

-

# Базисные препараты

Базисные или "модифицирующие болезнь" антиревматические препараты следует назначать сразу после постановки достоверного диагноза активного ревматоидного артрита.

Достоверный диагноз РА может быть поставлен не ранее 6 недель, следовательно, базисные средства должны назначаться не ранее 6 недель от начала заболевания РА.

В начальный период назначения, когда эти лекарства лишь накапливаются в организме и их эффект еще не проявляется, их комбинируют с НПВС, а по показаниям - с небольшими дозами преднизолона. Лечение всеми базисными средствами (за исключением аминохинолиновых) обычно начинают стационарно, но основное лечение продолжают амбулаторно. Оно должно осуществляться под постоянным врачебным контролем с регулярными анализами крови и мочи.

Об эффективности препарата делают заключение не ранее 3-4 месяцев. При непереносимости препарата или отсутствии эффекта назначают средство из другого класса базисных препаратов.

Наступающая ремиссия РА при лечении базисными средствами временная, длится несколько месяцев, поэтому целесообразно постоянное их применение.

# Болезнь-модифицирующая терапия

- **Аминохинолоны**
- **Цитостатические иммуносупрессоры**
- **Препараты золота**
- **Сульфасалазин**
- **Пеницилламин**
- **Лефлюномид**
- **Химерные моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$**



# БПВП первого ряда

- Метотрексат — «золотой стандарт» терапии ревматоидного артрита.

Рекомендуемые дозы — 7,5–25 мг в неделю — подбираются индивидуально путем постепенного повышения на 2,5 мг каждые 2–4 нед до достижения хорошего клинического ответа либо возникновения непереносимости. Препарат дается внутрь (еженедельно в течение двух последовательных дней дробно в 3–4 приема каждые 12 ч). В случае неудовлетворительной переносимости метотрексата при приеме внутрь за счет диспепсии и других жалоб, связанных с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), препарат может быть назначен парентерально (одна в/м или в/в инъекция в неделю).

# БПВП первого ряда

- Лефлуноמיד (арава).

Стандартная схема лечения: внутрь по 100 мг в сутки в течение 3 дней, затем 20 мг/сут постоянно. По эффективности сопоставим с метотрексатом, имеет несколько лучшую переносимость. Есть данные о более высокой эффективности лефлуномида в отношении качества жизни больных, особенно при раннем ревматоидном артрите. Стоимость лечения лефлунонимдом достаточно высока, поэтому он чаще назначается при наличии противопоказаний к применению метотрексата, его неэффективности или непереносимости, однако может использоваться и как первый базисный препарат.

# БПВП первого ряда

- Сульфасалазин.

В клинических испытаниях не уступал по эффективности другим БПВП, однако клиническая практика показывает, что достаточный контроль над течением болезни сульфасалазин обычно обеспечивает при умеренной и низкой активности ревматоидного артрита.

# Комбинированная базисная терапия

- метотрексат + лефлуномид;
- метотрексат + циклоспорин;
- метотрексат + сульфасалазин;
- метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин.

# Метотрексат – «золотой стандарт» при «серопозитивном» активном РА.

Достоинства:

- по сравнению с другими БП обладает наиболее приемлемым соотношением «эффективность-токсичность»;
- у 90% больных с активным РА, не отвечающим на другие БП, клиническая эффективность метотрексата – 50%;
- 46-75% продолжают принимать препарат на протяжении 5-10 лет. Это значительно больше, чем при лечении другими БП. Основанием для прерывания лечения чаще являются токсические реакции, а не отсутствие эффекта.
- в случае, когда не удастся контролировать заболевание с помощью монотерапии МТ, его можно комбинировать практически со всеми противоревматическими средствами.

Рекомендации по назначению: 1 раз в неделю. Обычно с 7,5 мг, а у лиц пожилого возраста с 5 мг, предпочтительно всей дозы одномоментно. При пероральном приеме поддерживающая доза 5 мг/нед.

# Метотрексат – «золотой стандарт» при «серопозитивном» активном РА

Для уменьшения выраженности побочных эффектов рекомендуется:

- избегать назначения ацетилсалициловой кислоты и, (по возможности, диклофенака);
- в день приема метотрексата заменять НПВП на ГК в низких дозах;
- принимать метотрексат в вечернее время;
- уменьшить дозу НПВП до и/или после приема метотрексата;
- перейти на прием другого НПВП;
- перейти на парентеральное введение метотрексата;
- назначить противорвотные препараты;
- принимать фолиевую кислоту не менее 1мг/сут через 24 часа после приема метотрексата вплоть до следующего приема;
- Исключить прием алкоголя и веществ или пищевых продуктов, содержащих кофеин.

Противопоказания для назначения иммунодепрессантов: беременность, лактация, цитопения.

Побочные эффекты: гингивиты, стоматиты, диспепсические нарушения, гепатиты, нефропатия, пневмонит, головные боли, нарушение сна, снижение зрения, кожные сыпи, алопеция, панцитопения, тератогенный эффект.

Мониторинг лечения: ОАК в течение первых 8 недель – еженедельно, затем 1-2 раза в месяц, контроль функции печени и почек 1 раз в 1-3 месяца.

# ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ БАЗИСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РА

**Гидроксихлорохин (аминохинолины)** используется для лечения РА на ранней стадии заболевания, у которых наблюдается низкая активность воспаления и отсутствуют факторы риска неблагоприятного прогноза. Улучшает клинические проявления, но не влияет на рентгенологическое прогрессирование.

**Сульфасалазин (противовоспалительное, противомикробное)** замедляет рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов. Может использоваться в комбинации с другими БП. Относительно безопасен, побочные эффекты поддаются контролю при правильном мониторинге. Эффективен у всех возрастных групп, независимо от длительности болезни и наличия РФ. Может назначаться пациентам, которым противопоказано лечение метотрексатом.

**Лефлюнамид (арава - иммунодепрессант)** показан пациентам, не «отвечающим» на лечение метотрексатом или плохо его переносящим. Терапия лефлюнамидом по эффективности и безопасности не уступает метотрексату. Может рассматриваться как препарат «первого ряда» для лечения РА.

# ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ БАЗИСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РА

(соли золота – кризанол, санакризин, миокризин, ауранофин)

Соли золота также эффективны как и метотрексат и вызывают значительное улучшение или ремиссию не менее чем у 70-80% больных РА, но их применение ассоциируется с более частым развитием побочных эффектов, чем применение метотрексата.

Существуют данные о более высокой эффективности комбинированного лечения солями золота с гидроксихлорохином, метотрексатом и циклоспорином А или пульс-терапией метилпреднизолоном.

Кризотерапия является методом «выбора» у пациентов, имеющих противопоказания для назначения метотрексата и/или лефлюномида.

Все препараты золота вводят еженедельно до достижения суммарной дозы 1 г или получения достоверного клинического эффекта, после чего переходят на поддерживающую терапию (1 инъекция в 2-4 недели длительно годами, пока сохраняется лечебный эффект).

**Недостатки:** лечение препаратами золота менее эффективно в поздней стадии заболевания при отсутствии признаков активного синовита. Высокая частота побочных эффектов (33%), требующих отмены препаратов. Необходимость тщательного мониторинга для того, чтобы избежать потенциально тяжелых токсических реакций. Необходимость парентерального введения ЛС.

# Прочие базисные средства

Азатиоприн, Пеницилламин,  
Циклоспорин А, Циклофосфамид  
применяются при рефрактерных к  
метотрексату и лефлюномиду формам РА.

# Химерные моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$ (инфликсимаб)

**Инфликсимаб** – является средством «выбора» у пациентов, резистентных к терапии БП, вызывает быструю положительную динамику основных клинических проявлений и лабораторных показателей (СОЭ, СРБ), замедляет рентгенологическое повреждение суставов независимо от пола и возраста пациентов.

**Показания.** Сохраняющаяся активность РА: более 5 припухших суставов в сочетании с увеличением СОЭ более 28 мм/час или СРБ более 20 мг/л, несмотря на проведение курса терапии метотрексатом (по крайней мере, 20 мг/сут в течение 1 мес. или в более низкой дозе из-за плохой переносимости) или лечения другими БП при невозможности назначения метотрексата из-за токсичности.

**Способ применения:** в/в кап-но 3-5 мг/кг 1 р/сут. Вводят в течение 2 ч со скоростью 2 мл/мин. с использованием инфузионной системы со встроенным стерильным апирогенным фильтром, обладающим низкой белковосвязывающей активностью.

# Биологические агенты.

- инфликсимаб, адалимумаб, этанерсепт (воздействуют на фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ));
- ритуксимаб (воздействует на CD 20 (B-лимфоциты));
- анакинра (воздействует на интерлейкин-1);
- абатасепт (воздействует на CD 80, CD 86, CD 28).

Хирургическое вмешательство является важным компонентом лечения ревматоидного артрита.

Основным видом хирургического лечения РА является протезирование (замена разрушенного сустава протезом) коленных и особенно тазобедренных суставов.

В лечении поражения мелких суставов кистей, стоп, лучезапястных суставов ведущее место занимают синовэктомия (суставов кистей), артродез и артропластика (Х. Л. Ф. Каррей, 1990).

Наибольший успех в хирургическом лечении РА связан с протезированием суставов.

Показания к операции, вид хирургического лечения определяются совместно ревматологом и хирургом-ортопедом.

По мнению В. А. Насоновой (1994), при моно- и олигоартритах показаны ранняя синовэктомия (удаление плацдарма иммунного воспаления) и эндопротезирование на поздних стадиях РА.