

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

---

# РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Д.М.Н., профессор ШОСТАК Н.А.

Москва 2010

---

# Ревматоидный артрит (РА) -



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

## ЭПИДЕМИОГИЯ

- ✓ РА страдают около 1% популяции, что составляет примерно 63 миллиона больных РА в мире.
- ✓ Женщины болеют чаще мужчин (соотношение 3:1).
- ✓ Поражает 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 иммунокомpetентных клеток (макрофагов, Т- и В-лимфоцитов и др.)

↓  
Продукция провоспалительных Цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  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**

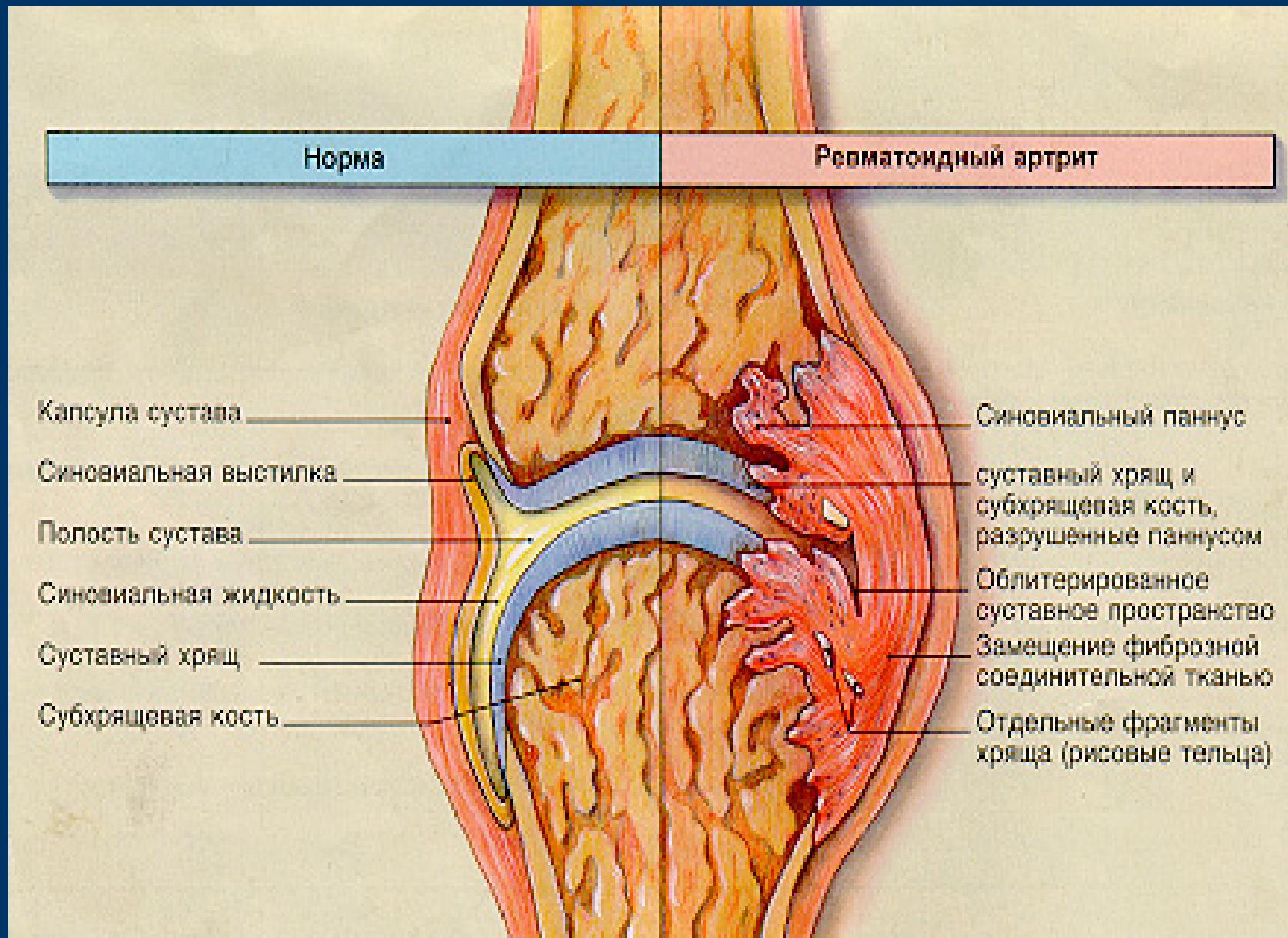
**Деструкция хряща и костной ткани**

## Патоморфология

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

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

# Изображение коленного сустава в норме и при РА



## 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 др.)

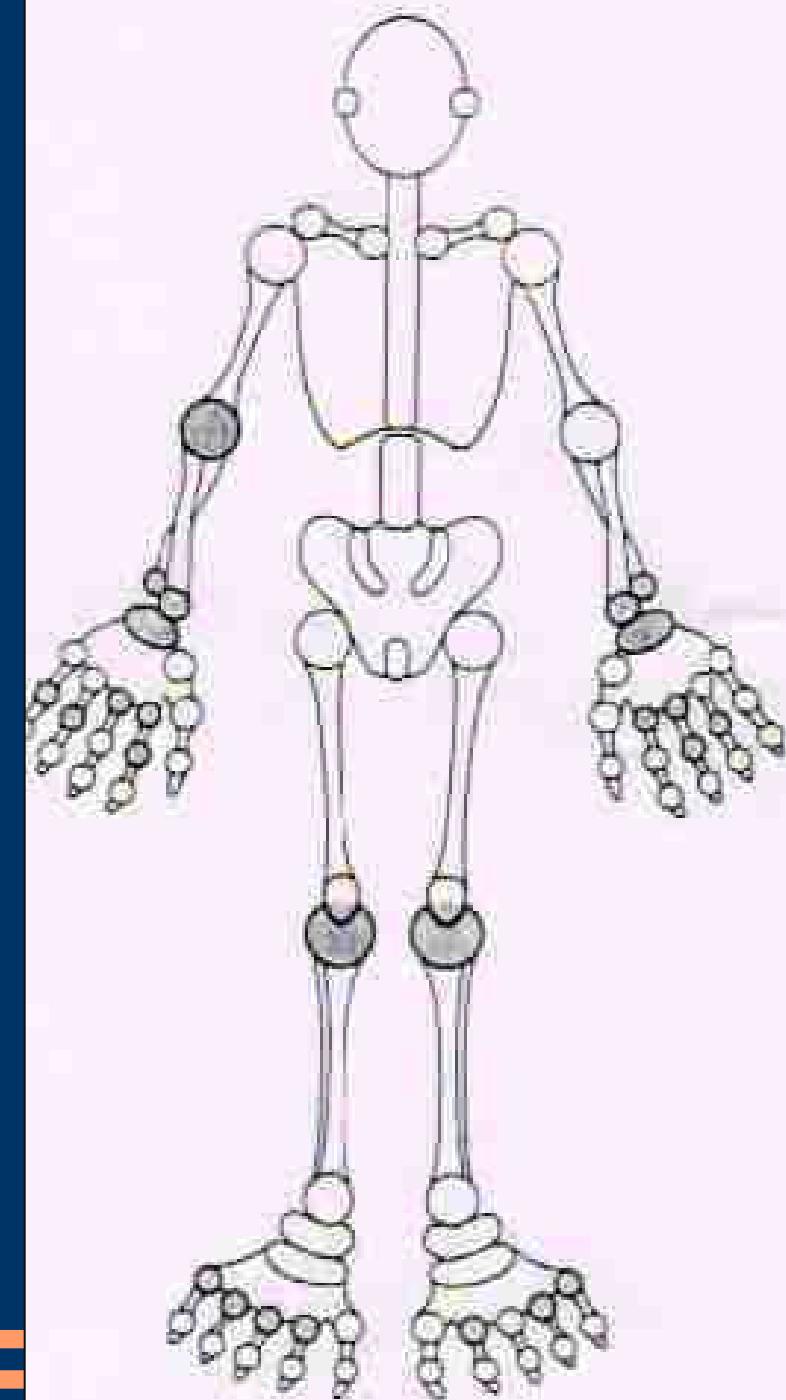
## Внесуставные проявления

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, перикардит
7. Генерализованная лимфаденопатия, гепатосplenомегалия
8. Гломерулонефрит
9. Сухой синдром (синдром Шегрена), эписклерит
10. Синдром Рейно

# Ревматоидный узелок



# 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 формы 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
- ◆ Подвыших в атланто-аксиальном суставе, в т.ч. с миелопатией, нестабильностью шейного отдела позвоночника

# Лабораторная диагностика

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

# 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.
Эксудативные 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	+	++	+++

**Степень активности РА: 1-я – 8 баллов, 2-я – 9-16 баллов, 3-я – 17-24 балла**

# Индекс активности РА

## *Disease Activity Score (DAS)*

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

**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)

Онлайн-калькулятор DAS на сайте [www.das-score.nl](http://www.das-score.nl)

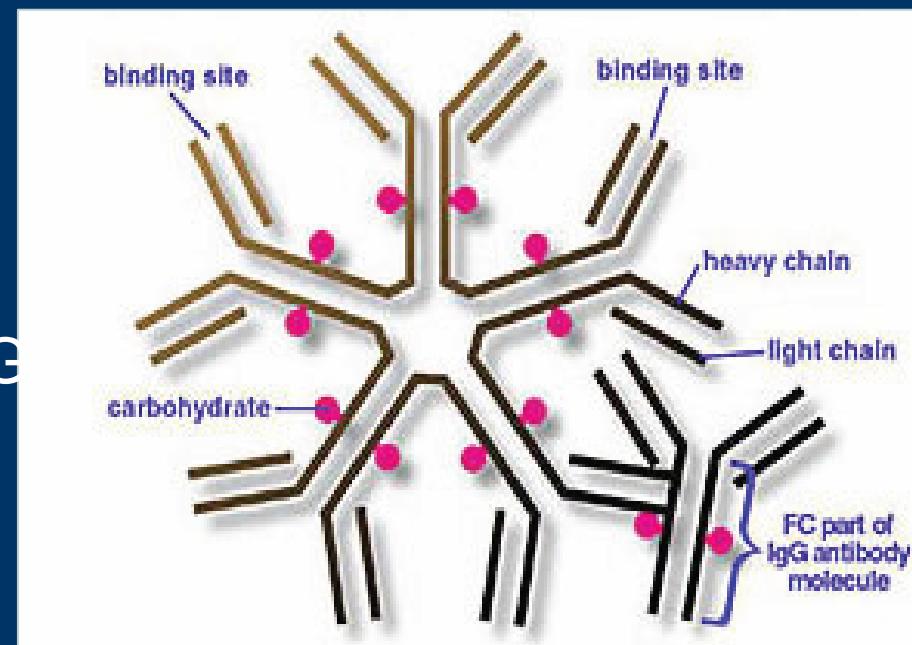
### IgM ревматоидный фактор (РФ)

– аутоантитела класса IgM, реагирующие с Fc-фрагментом IgG

Метод определения:

Латекс-тест

(реакция агглютинации сенсибилизированных IgG частиц латекса) – в норме <1:40

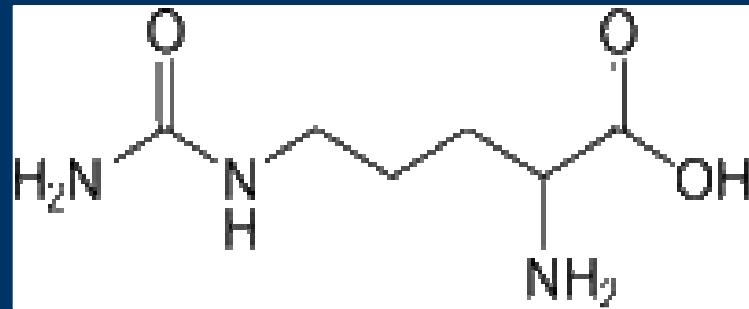


# Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) -

автоантитела взаимодействующие с синтетическими пептидами, содержащими аминокислоту – цитруллин

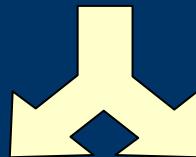
## Клиническое значение:

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



# Инструментальная характеристика РА

Неэрозивный



Эрозивный

## Основные методы:

1. Рентгенографический
2. Магнитно-резонансное исследование позволяет 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



**A**



**B**



**C**



**D**

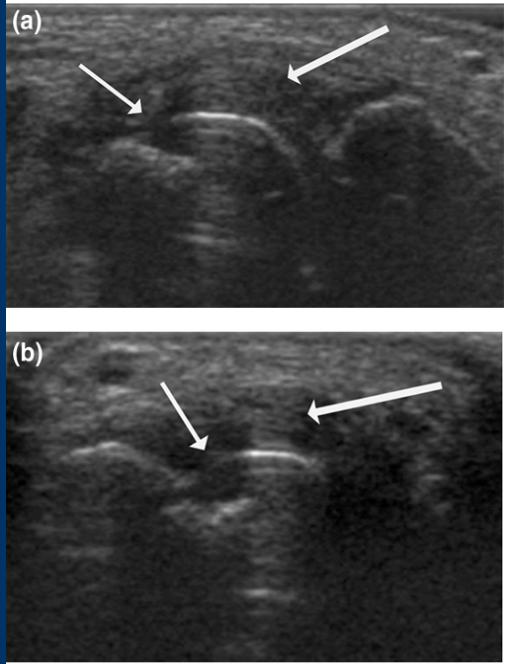


**F**

**1 стадия (A)** – околосуставной 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 артите



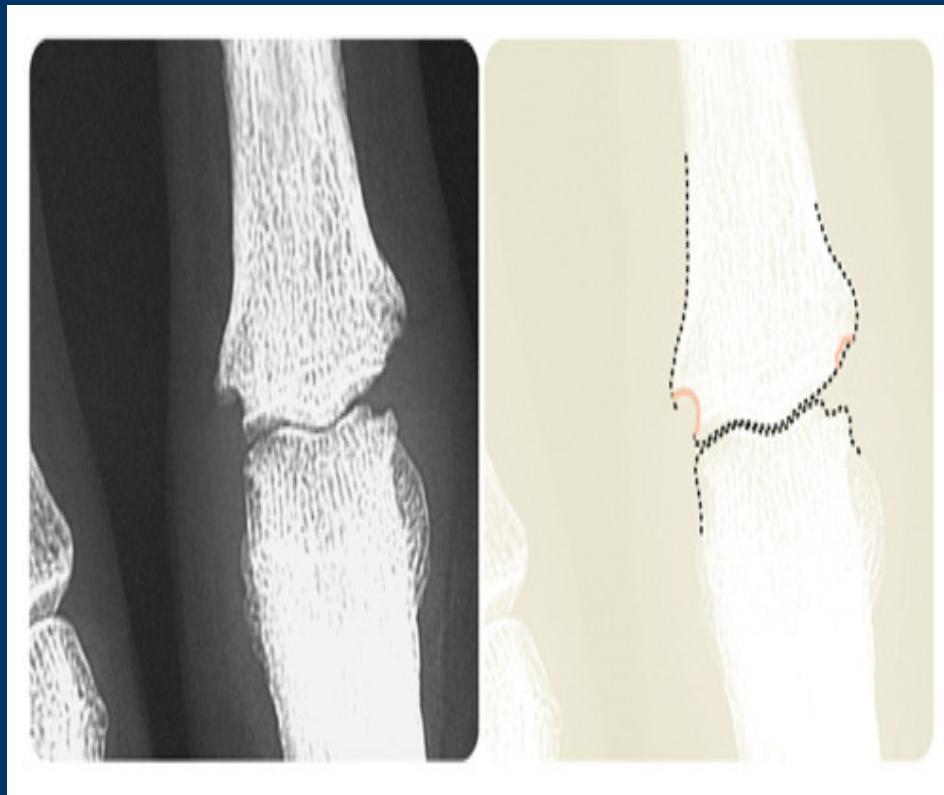


## Эрозивное поражение ПФ и ПМФ суставов кистей по данным УЗИ (a,b) и МРТ(c,d,e) суставов

(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

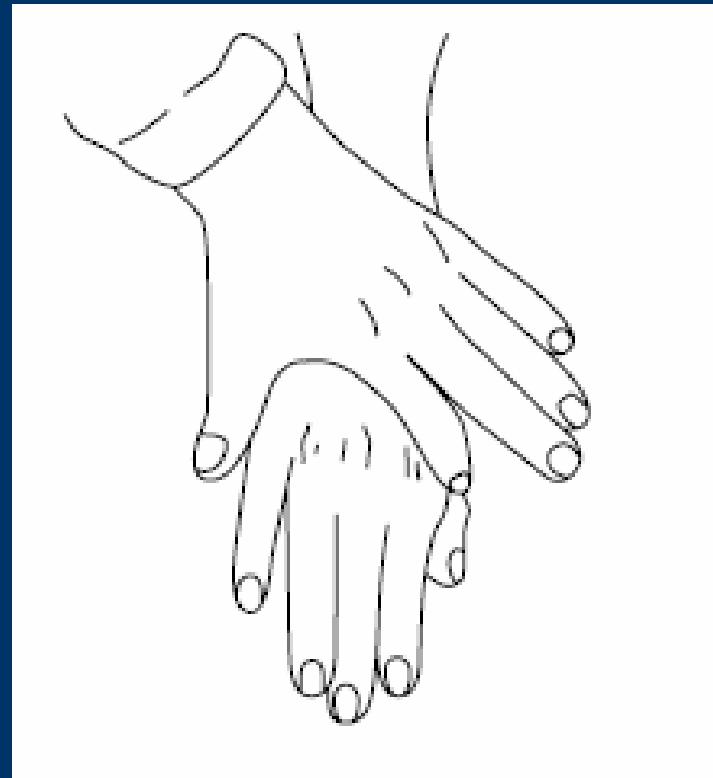
больного не менее 6 недель

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

# КРИТЕРИИ РАННЕГО РА

( *Emery P. et al., 2002* )

- утренняя скованность > 30 мин
- более 3-х припухших суставов
- поражение пястно- и/или плоснефаланговых суставов  
(положительный тест поперечного «сжатия»)

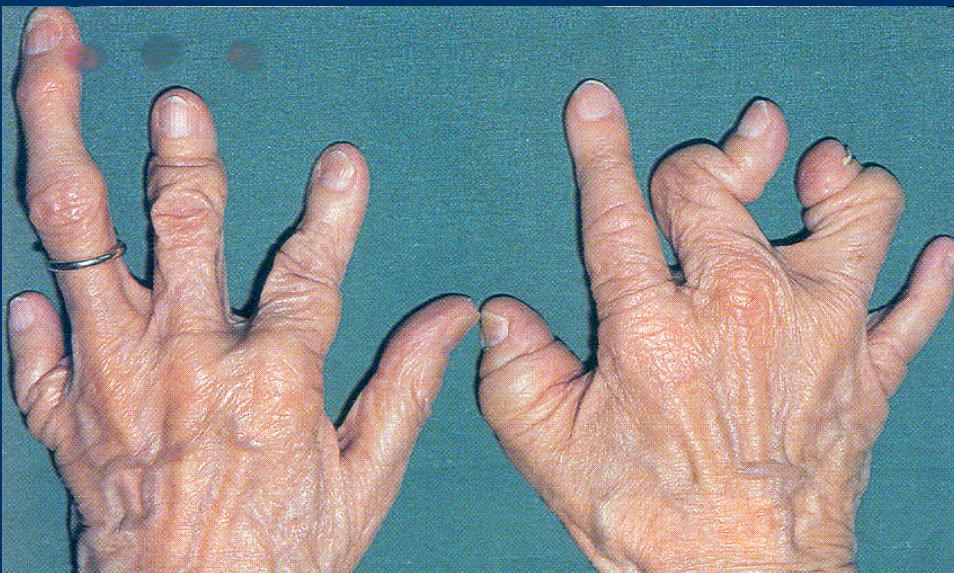




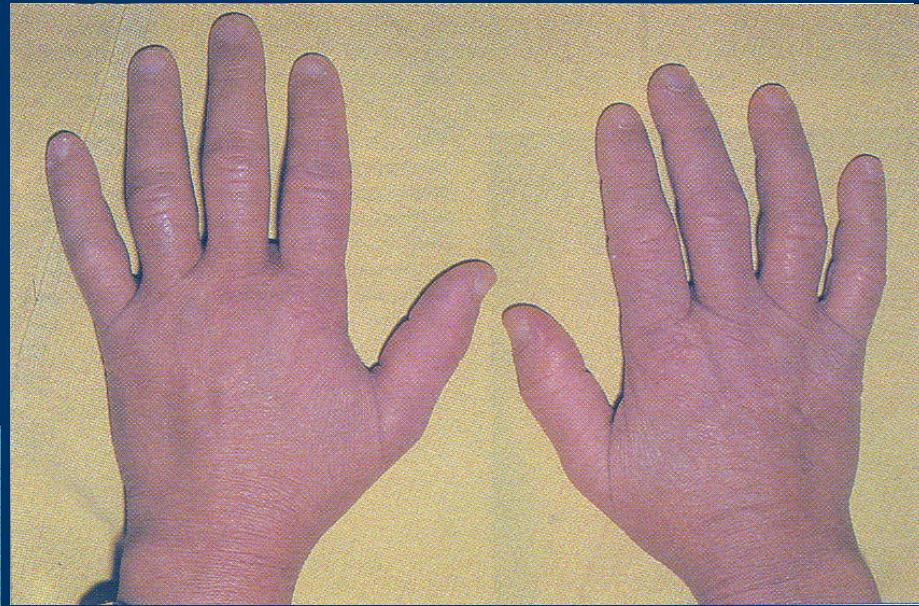
## Функциональный класс РА

- 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

# Ревматоидо- подобный артрит



Псориатический артрит



СКВ, полиартрит  
суставов кистей

# Артрит Жакку



# **Формулировка диагноза**

- Ревматоидный артрит  
серопозитивный (М05.8), развернутая  
стадия, активность II, эрозивный  
(рентгенологическая стадия II), с  
системными проявлениями  
(ревматоидные узелки), АЦЦП (-), ФК II**
  
- Ревматоидный артрит  
серонегативный (М06.0), ранняя  
стадия, активность III, неэрозивный  
(рентгенологическая стадия I), АЦЦП (+),  
ФК I**

# МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РА



*«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
- Ибuprofen 1200-2400 мг/сут
- Напроксен 500- 1000 мг/сут
- Пироксикам 20 мг/сут

## СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2

- Мелоксикиам 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

# Глюкокортикоиды (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** внутрь 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 внутрь 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, адалиумаб, 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 (СД20) 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?

*Какие деформации кисти изображены на рисунках?*

