

Министерство здравоохранения РФ
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им.акад. И.П.Павлова
кафедра терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии
имени ак.Черноруцкого с клиникой

Ревматоидный артрит

**Учебно-методическое пособие
для студентов IV, V, VI, курсов
лечебного, педиатрического факультетов и факультета
иностранных учащихся**

\

Санкт-Петербург

2020

Составители:

С.Я.Батагов, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ им.И.П.Павлова, д.м.н.

М.В. Максимов, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ им.И.П.Павлова, к.м.н.

В.В.Иванова, ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ им.И.П.Павлова к.м.н.

М.А.Нёма, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ им.И.П.Павлова, к.м.н.

Редактор: заведующий кафедрой кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак.Черноруцкого с клиникой ПСПбГМУ им.И.П.Павлова, профессор В.И.Трофимов

Рецензент: заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) ПСПбГМУ им.И.П.Павлова, профессор Н.Л.Шапорова

Утверждено на заседании ЦМК по терапевтическим дисциплинам ПСПбГМУ им. И.П.Павлова. Протокол № _____ от _____

Занятие проводится на кафедре госпитальной терапии ПСПбГМУ им.акад.И.П.Павлова в учебных кабинетах (согласно расписанию).

Необходимое оснащение:

- Методическое (учебник по внутренним болезням, лекции по ревматологии, учебные пособия и руководства по ревматологии, слайды, схемы, алгоритмы диагностики и лечения по теме занятия).
- Материальное (негатоскоп, ноутбук).
- Истории болезни больных с различными вариантами течения РА
- Данные лабораторных и инструментальных исследований: рентгенограммы суставов больных с разными рентгенологическими стадиями РА и с другими заболеваниями (в качестве дифференциального диагноза – остеоартритом, псориатическим артритом), УЗИ и КТ суставов, данные лабораторных, биохимических и иммунологических исследований, ЭКГ и др.
- Тестовые задания для проверки исходного и итогового уровня знаний, клинические задачи по теме занятия.

Продолжительность изучения темы: 4 часа

Цели занятия.

Учебная цель: изучить особенности сбора анамнеза и осмотра больного для верификации РА, а также элементов дифференциальной диагностики с другими воспалительными артропатиями и остеоартритом и научиться определять

врачебную тактику в лечении больного с подозрением, а также с верифицированным диагнозом РА.

Студент должен знать:

- ✓ Анатомическое строение и функциональные особенности суставов
- ✓ Принципы классификации заболеваний суставов по Международной классификации болезней (МКБ-10) и Отечественной классификации ревматических болезней Всероссийского Научного Общества Ревматологов – Ассоциации ревматологов России.
- ✓ Принципы формулировки диагноза РА.
- ✓ Современные представления об этиологии и патогенезе ревматоидного артрита,
- ✓ Особенности клинических проявлений ревматического артрита, в том числе разных клинических вариантов дебютов РА
- ✓ Принципы проведения дифференциального диагноза ревматоидного артрита с остеоартритом, заболеваниями группы спондилоартритов, микрокристаллическими артритами, гнойным артритом и артритом при инфекционных заболеваниях, при диффузных поражениях соединительной ткани, при парпанеопластическом синдроме, заболеваниях крови.
- ✓ Основные принципы лечения РА, понятие о принципе ступенчатой и таргетной терапии.

Студент должен уметь:

- Грамотно, целенаправленно проводить сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни у больного с суставным синдромом для верификации РА.
- Проводить объективный осмотр больного и пораженных суставов.
- Самостоятельно формировать представление о больном.
- Назначить план обследования больного для уточнения диагноза и проведения дифференциальной диагностики.
- Правильно интерпретировать и оценивать данные жалоб, анамнеза, объективного осмотра больного с суставным синдромом.
- Правильно интерпретировать показатели лабораторных биохимических иммунологических исследований.
- Грамотно описывать рентгенологические изменения в суставах и интерпретировать их.
- Построить дифференциально-диагностическую схему с учетом выявленных у больного изменений (суставных и внесуставных) с целью верификации диагноза.
- Грамотно сформулировать диагноз с учетом современных ревматологических классификаций заболеваний и МКБ-10.
- Составить план лечения (медикаментозного и немедикаментозного) больного с установленной нозологической формой.

Развивающая цель: развитие клинического мышления, способностей анализировать информацию о больном и умения использовать достижения

современной науки, в том числе в области ревматологии, для диагностики заболевания и лечения больных.

Воспитательная цель: Данная учебно-методическая разработка составлена для студентов с целью приобретения профессиональных качеств, а также навыков общения с больным будущих врачей.

Мотивация: Актуальность методического пособия обусловлена необходимостью приобретения студентами новых знаний и практических навыков по заболеваниям суставов в связи с высокой и растущей распространенностью ревматических заболеваний, включая заболевания суставов в популяции. Боль в суставах является самой частой причиной обращения пациента к ревматологу. Так, согласно отчетным данным Минздравсоцразвития России на январь 2015г. количество посещений только ревматологов (исключены посещения терапевтов) в поликлиниках превысило 4 млн. человек в год, число посещений ревматологами больных на дому – более 18 тыс в год.

Вместе с тем, врачу терапевту практически первому приходится проводить диагностику и дифференциальную диагностику ревматических заболеваний, Учитывая, что многие из них проявляются суставным синдромом, у врачей возникают трудности в верификации не только диагноза, но и в проведении целенаправленного обследования таких больных. Также врачу-терапевту (врачу общей практики) надлежит проводить динамическое наблюдение за больными с хроническим суставным синдромом как совместно с ревматологом (при

воспалительных заболеваниях суставов), так и единолично (при остеоартрите). в связи с этим, необходимо привлечь внимание к своевременной диагностике, особенностям дифференциальной диагностики и лечению заболеваний суставов.

Межпредметные и внутрипредметные связи:

Элементы данной темы изучались на младших курсах на кафедрах анатомии, гистологии, нормальной и патологической физиологии, микробиологии с иммунологией, фармакологии, рентгенологии. С вопросами этой темы студенты встретятся на занятиях по неврологии, дерматологии, хирургии, травматологии, инфекционным болезням, дерматологии онкологии, неврологии, клинической фармакологии и лабораторной диагностике. В рамках терапевтической патологии - при изучении ревматологии, кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, гематологии, эндокринологии.

Задания для самоподготовки:

1. Ознакомьтесь с принципами группировки заболеваний суставов в Международной классификации болезней (МКБ-10).
2. Ознакомьтесь с классификацией ревматоидного артрита
3. Изучите современные представления об этиопатогенезе ревматоидного артрита, его клинические проявления на ранних и поздних этапах развития, классификацию, принципы диагностики и лечения.
4. Изучите особенности клиники РА в зависимости от длительности болезни (ранние симптомы и типичные деформации)

5. Вспомните алгоритм дифференциальной диагностики суставного синдрома, изучив клинические проявления и методы диагностики заболеваний суставов.
6. Ознакомиться с необходимыми методами обследования и возможными их результатами для подтверждения РА
7. Проанализировать имеющиеся диагностические критерии РА
8. Изучить принципы лечения РА
9. Иметь представление о видах патогенетической терапии РА, показаниях к выбору препаратов
10. Уметь назначить симптоматичную терапию больных с РА
11. Изучить осложнения РА

Материал для самостоятельной работы студентов

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. (Е.Л.Насонов, Д.Е.Каратеев. Р.М. Ревматоидный артрит. В кн. Российские клинические рекомендации. Ревматология /Под ред. Е.Л.Насонова, 2020, с.17).

Эпидемиология. РА является частым и одним из наиболее тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека. Распространённость РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2% . По данным официальной статистики, в России зарегистрировано около 200 тысяч пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования РА страдает около 800 тыс. человек, что соответствует распространенности РА в большинстве стран Европы.

Соотношение женщин к мужчинам — 3:1. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст - 40–55 лет. РА вызывает стойкую потерю трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3-5 лет от начала болезни и приводит к существенному сокращению продолжительности их жизни, как за счет высокой частоты развития кардиоваскулярной патологии, тяжелых инфекций, онкологических заболеваний, так и характерных для РА осложнений, связанных с системным иммуновоспалительным процессом - ревматоидный васкулит, АА амилоидоз, интерстициальная болезнь легких и др. (Е.Л.Насонов, Д.Е.Каратеев. Р.М. Ревматоидный артрит. В кн. Российские клинические рекомендации. Ревматология/ По ред. Е.Л.Насонова, 2020, с.17).

Этиопатогенез. РА относят к группе хронических неинфекционных воспалительных заболеваний, этиология которых неизвестна. Большинство исследователей склоняется в пользу многофакторной этиологии болезни, развитие которой обусловлено взаимодействием генетических и средовых факторов. Вклад каждой из составляющих может быть незначительным, и только при их аккумуляции возможна реализация болезни. Наиболее вероятно, что гетерогенность РА обусловлена вариабельностью генов, играющих важную роль в предрасположенности к РА. Наиболее изучена и установлена для РА ассоциация с HLA-DRB1 геном, особенно с аллелями, кодирующими последовательность аминокислот в третьем гипервариабельном регионе DRB1 цепи, так называемый shared epitope (SE). Имеются данные о подверженности к развитию РА в зависимости от числа копий SE, что указывает в определенной степени на дозозависимый эффект. Для жителей европейского региона характерна ассоциация РА с DRB1*0401 аллелями. Обсуждается роль гормональных факторов, таких как продукция половых гормонов, поскольку эстрогены обладают иммуностимулирующим эффектом, в том числе в отношении В-клеточной активности, в то время как андрогены — иммуносупрессивным. Среди факторов внешней среды обсуждается роль бактериальной (стоматогенной) и вирусной инфекции, определенную роль

отводят химическим веществам, стрессу, профессиональным вредностям. Наиболее достоверно установлено, что табакокурение является важным внешнесредовым фактором в развитии РА. В качестве фактора, инициирующего аутоиммунные механизмы, предполагается роль избыточного цитруллинирования (замены нормальной аминокислоты аргинина на атипичную – цитруллин) белков, наблюдающегося в ответ на курение, гипоксию, инфекцию полости рта (пародонтит), под влиянием фермента пептидиларгининдезаминазы. Цитруллинирование белков может запускать активацию иммунокомпетентных клеток (дендритных клеток, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов), связанную с нарушением толерантности к этим модифицированным белкам, обусловленная генетическими факторами (носительство HLADR4), приводящая к дисбалансу между синтезом «провоспалительных» цитокинов – фактор некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1, ИЛ-17 и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, растворимого антагониста ИЛ1, растворимых рецепторов ФНО α , ИЛ4). Развитие иммунного ответа на цитруллинированные белки проявляется синтезом АЦБ, иногда за долго до клинического дебюта болезни. Активированные клетки вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, активируя Т-лимфоциты-хелперы (Helper) 1-го типа (Th1) и Th17 клетки. Стимулированные Th1 и Th17 клетки вырабатывают ИЛ-2, ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-17, ИЛ-21, вызывающие активацию В-лимфоцитов. Последние трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие аутоантитела преимущественно IgG изотипа. Одновременно активируются тучные клетки, секретирующие медиаторы воспаления (гистамин, серотонин и др.). В результате возникает экссудативно-пролиферативное воспаление синовиальной оболочки суставов (синовит), характеризующееся формированием лимфоцитарных инфильтратов, накоплением макрофагов, развитием неоангиогенеза, пролиферацией клеток синовиальной оболочки и фибробластов с образованием агрессивной ткани – паннуса. Клетки паннуса выделяют протеолитические ферменты, разрушающие хрящ, одновременно под воздействием гиперпродукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α и др.) происходит

активация остеокластов, что ведет к остеопорозу (локальному и системному) и в дальнейшем, деструкции костной ткани с образованием эрозий (узур). При развитии внесуставных проявлений играют роль те же клеточные иммунновоспалительные механизмы, а также возникновение иммуннокомплексного васкулита, связанного с продукцией аутоантител (АЦБ, РФ). (Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит.).

Что такое ревматоидный фактор (РФ)? В ответ на повреждение и воспаление синовиальной оболочки возникает ответная местная иммунная реакция – образуются измененные, так называемые, агрегированные иммуноглобулины класса G. Эти иммуноглобулины распознаются как чужеродные, т.е. становятся антигенами. Клетки эктопического лимфоидного органа, синовиальной оболочки вырабатывают к этому аутоантигену – агрегированному Ig G, а именно к его измененному Fc-фрагменту, аутоантитела. Этими аутоантителами являются Ig класса M и G, которые и называются ревматоидным фактором – (РФ) RF. В крови определяется чаще RF - Ig M. RF – Ig G в сыворотке крови обычно не обнаруживается и может выявляться в синовиальной жидкости. Таким образом, **ревматоидный фактор (РФ), который определяется в крови, – это аутоантитело класса IgM к Fc-фрагменту агрегированного IgG .**

Как было описано выше, основа патологоанатомических изменений при РА – синовит – воспаление синовиальной оболочки суставов. Выделяют следующие этапы развития патологического процесса:

1. **экссудативный синовит** - развивается на начальных этапах.
2. В дальнейшем происходит пролиферация клеток синовиальной оболочки, отложение фибрина на поверхности ворсинок синовиальной оболочки, развивается: **пролиферативный синовит**.
3. Проллиферирующая грануляционная ткань врастает из синовии в хрящ, разрушая его. Возникают эрозии хряща, краевых поверхностей головок костей. Хрящ исчезает, заменяется грануляционной тканью. Образуется: **паннус .**

4. В финале развивается **анкилоз**, вначале - фиброзный анкилоз, а затем – костный анкилоз с деформацией и обездвиженностью суставов.

Классификация (Российские клинические рекомендации. Ревматология.

/под ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР, 2020)

1. Основной диагноз (с учетом иммунологической характеристики)
 - РА серопозитивный (в сыворотке крови выявляется РФ)
 - РА серонегативный (РФ в сыворотке крови отсутствует)
 - особые клинические формы РА
 - синдром Фелти
 - синдром Стилла взрослых
 - РА вероятный
2. Клиническая стадия
 - очень ранняя стадия (длительность болезни менее 6 месяцев)
 - ранняя стадия (длительность болезни от 6 месяцев до 1 года)
 - развернутая стадия (длительность болезни более 1 года при наличии типичной симптоматики РА)
 - поздняя стадия (длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкция мелких (III-IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений)
3. **Активность болезни**
 - ремиссия ($DAS\ 28 < 2,6$)
 - низкая степень активности ($2,6 < DAS\ 28 < 3,2$)
 - умеренная степень активности ($3,2 < DAS\ 28 < 5,1$)
 - высокая степень активности ($DAS\ 28 > 5,1$)
4. **Внесуставные (системные) проявления РА (описание см ниже)**
 - с внесуставными проявлениями
 - ✓ ревматоидные узелки
 - ✓ кожный васкулит
 - ✓ васкулиты других органов
 - ✓ невропатия (мононеврит, полиневропатия)

- ✓ плеврит (сухой, экссудативный), перикардит (сухой, экссудативный)
- ✓ синдром Шегрена
- ✓ поражение глаз (склерит, эписклерит)
- ✓ интерстициальное заболевание легких .
- без внесуставных проявлений

5. Инструментальная характеристика

- наличие эрозий (выявленные при рентгенографии, МРТ, УЗИ)
 - неэрозивный РА
 - эрозивный РА
- рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру) - описание представлено ниже

6. Дополнительная иммунологическая характеристика

- АЦЦП-положительный
- АЦЦП-отрицательный

7. Функциональный класс (ФК) -

- I
- II
- III
- IV (описание представлено ниже)

8. Осложнения РА (описание представлено ниже)

Суставные проявления РА - наиболее частые клинические симптомы.

встречается у 75 –85% больных РА и могут протекать с поражением суставов по типу

- полиартрита с множественным поражением суставов – более 3,
- олигоартрита с вовлечением в процесс 2 – 3 (чаще крупных суставов)
- моноартрита – редко с поражением одного, чаще коленного, сустава.

На ранних этапах чаще поражаются следующие суставы:

- Мелкие суставы - проксимальные межфаланговые суставы, II и III пястно-фаланговые суставы, реже - плюснефаланговые и пястнозапястные суставы.
- На втором месте по частоте в ранний период – коленные и лучезапястные суставы.
- Реже – локтевые и голеностопные суставы.

При РА не поражаются особенно на ранних этапах (суставы-исключения):

- Дистальные межфаланговые суставы.
- I пястно-фаланговый сустав (большой палец кисти).
- V проксимальный межфаланговый сустав.

Для РА характерны, так называемые, «**воспалительные боли**» в суставах. Они беспокоят больных во второй половине ночи и утром, усиливаются при движениях, но днем боли ослабевают, а к вечеру становятся незначительными. Боли стойкие. «летучесть» болей отсутствует.

Важная особенность РА – **симметричность** вовлечения в патологический процесс суставов: симметричность припухлости, болезненности. которая, столь типичная для развернутой стадии заболевания, может наступать значительно позже начала суставного синдрома. Типичный симметричный артрит – чаще формируется в условиях отсутствия адекватной терапии в течение 6-12 месяцев.

Утренняя скованность: боли сопровождаются общей и местной скованностью, имеющей тот же ритм: утром скованность выражена сильнее, к вечеру – уменьшается. Она обусловлена периартикулярным воспалением – отеком периартикулярных тканей. Продолжительность, интенсивность утренней скованности отражает активность болезни, Достоверной считается утренняя скованность продолжительностью более 30 минут.

При объективном осмотре пораженные суставы (проксимальные межфаланговые, пястно-фаланговые) припухшие за счет воспаления периартикулярных тканей и накопления жидкости в полости сустава. Отмечается симметричность этих изменений слева и справа (обе кисти). Имеет место значительная болезненность при движении в суставах и ограничение объема

движений в суставах. Выявляется гиперемия кожных покровов над суставами, повышение местной температуры. Может определяться флюктуация, указывающая на наличие внутрисуставного выпота. Характерна болезненность бокового сжатия мелких суставов кистей. Данный симптом необходимо проверять, поскольку он является диагностическим критерием.

В дальнейшем в развернутой стадии заболевания – формируется классическая картина симметричного артрита. В поздней стадии заболевания (что соответствует 3-4 рентгенологической стадии) развивается деформация суставов. Как справедливо говорят, визитной карточкой болезни является «ревматоидная кисть». В результате контрактур, разрушения головок костей, слабости мышц, подвывихов, анкилозов возникают деформации пальцев кисти. Некоторые разновидности деформаций кистей рук наиболее типичные для РА имеют свои названия: **ульнарная девиация** – отклонение пальцев кисти в ульнарную сторону (рисунок 1), деформации пальцев кисти типа «лебединая шея» (рисунок 2, 3), «бутоньерка» (рисунок 4), «симптом пуговичной петли» (рисунок5).



Рисунок 1. Ульнарная девиация

(Targeted treatment of the rheumatic diseases. [edited by Michael H. Weisman ... [et al.]])



Рисунок 2. Шея лебедя

(Targeted treatment of the rheumatic diseases. [edited by Michael H. Weisman ... [et al.]])



Рисунок 3. Шея лебедя

(Targeted treatment of the rheumatic diseases. [edited by Michael H. Weisman ... [et al.]])



Рисунок 4. Симптом бутоньерки

(Targeted treatment of the rheumatic diseases. [edited by Michael H. Weisman ... [et al.]])

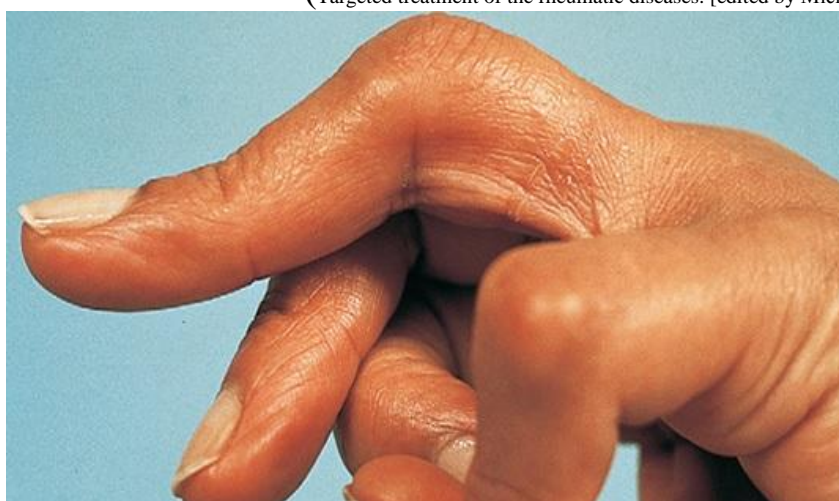


Рисунок 5. Симптом пуговичной петли

(Targeted treatment of the rheumatic diseases. [edited by Michael H. Weisman ... [et al.]])

В результате указанных деформаций при помещении кисти на плоскость, ладонь больного РА не касается плоскости – формируется «паукообразная кисть». В связи с развитием деформаций нарушается функция суставов. Больной не может выполнять обычную работу, снижается трудоспособность, возможность самообслуживания. Кроме деформации кисти, нарушении функции суставов при развившемся РА возникает **атрофия межкостных мышц** (в результате ревматоидного миозита и амиотрофии) в области возвышения I и V пальцев кисти, на дорзальной стороне кисти, а при поражении лучезапястных суставов - мышц разгибателей предплечья.

Помимо суставного синдрома при РА наблюдается вовлечение в процесс внутренних органов (встречается у 12–13 % больных при высокой активности болезни). Патологоанатомическая основа ревматоидных висцеропатий – васкулиты. Поражаются сосуды мелкого и среднего калибра. К проявлениям поражения органов относят

1. **Ревматоидные узелки.** При высокой активности процесса наблюдаются «ревматоидные узелки» – безболезненные, сравнительно плотные образования размером от 0,5 до 2 – 3 см., локализующиеся подкожно. Вне суставов. Чаще всего – на разгибательной поверхности предплечий (верхняя треть предплечья вблизи от локтевого сустава), на наружной поверхности около проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов (рисунок 6).



Рисунок 6. Ревматоидный узелок

(Targeted treatment of the rheumatic diseases. [edited by Michael H. Weisman ... [et al.]])

2. Кожный васкулит - дигитальный артериит, изъязвления кожи (рисунок 7)



Рисунок 7. Васкулит кожи

(Targeted treatment of the rheumatic diseases. [edited by Michael H. Weisman ... [et al.]])

3. Поражение сердца может проявляться перикардитом (чаще адгезивным), миокардитом (диффузно-интерстициальным или очаговым), эндокардитом с развитием митральной или аортальной недостаточности без заметных гемодинамических изменений.

4. Поражение легких. Описаны следующие изменения в легких при РА:

- Интерстициальное поражение легких, чаще выявляемое по изменениям в легких на СКТ и снижением диффузионной способности (что коррелирует с длительностью и активностью заболевания)
- Плевриты с образованием спаечного процесса.
- Возникновение ревматоидных узелков в легких (чаще у мужчин).
- Облитерирующий бронхиолит.
- Присоединение неспецифической инфекции.
- Ятрогенные поражения легких при лечении иммуносупрессивными препаратами по типу фиброзирующего альвеолита или бронхиолита.

5. **Поражение почек** является наиболее частой формой висцеритов и летальных исходов. Для РА характерно развитие гломерулонефрита, интерстициального нефрита и пиелонефрита.
6. **Поражение нервной системы** характеризуется ревматоидной нейропатией. В результате ишемии нервных стволов на почве васкулита у больных могут возникать невриты, полиневриты. Описан церебральный синдром: головокружения, центральная неврологическая симптоматика
7. **Поражение глаз.** При РА часто - развивается сухой кератоконъюнктивит (в рамках сухого синдрома Шегрена), также могут возникать ириты, иридоциклиты, и эписклериты,

У больных РА может встречаться лимфаденопатия, спленомегалия, общие симптомы (повышение температуры тела (обычно до субфебрильных цифр), слабость, астения, похудание), которые в дебюте болезни могут опережать появление суставного синдрома и превалировать в клинической картине, затрудняя раннюю диагностику РА

Осложнения

- Вторичный системный амилоидоз.
- Вторичный остеоартрит.
- Вторичный системный остеопороз.
- Остеонекроз.
- Туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдром сдавления локтевого, большеберцового нервов)
- Подвывих в атланта-аксиальном суставе, в т.ч. с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника.
- Атеросклероз.

Изменения лабораторных показателей зависят от выраженности активности процесса. В анализах крови могут определяться: анемия (хронического

воспаления) гипохромного или нормохромного характера, лейкоцитоз, возможна нейтропения, тромбоцитоз. ускорение СОЭ. Из биохимических показателей: появление С-реактивного белка, повышение содержания глобулинов крови, прежде всего α 2-глобулинов, а также γ -глобулинов, данные изменения неспецифичны, но отражают в сопоставлении с клиническими активностью РА.

Диагностика ревматоидного артрита.

Определение РФ сыворотке крови больного следует выполнять достоверной методикой, к которой относят реакцию агглютинации сенсibilизированных Ig G частиц латекса (латекс-тест) или эритроцитов барана (реакция Ваалера-Розе) и ИФА. Последний метод имеет наибольшую чувствительность и специфичность (позволяет определять одновременно все классы Ig A, M, G РФ). На ранних стадиях развития РА (до 1 года) РФ может не выявляться (не является тестом ранней диагностики РА). Однако, длительная серонегативность у тяжелых больных должна настораживать в отношении правильно поставленного диагноза. Кроме того, РФ не является специфичным для РА, поскольку встречается у больных системными заболеваниями соединительной ткани (20-30% больных), в первую очередь при болезни Шегрена. Он может выявляться у больных хроническим гепатитом, циррозом печени, туберкулезе, сифилисе, инфекционном эндокардите. В диагностике раннего РА помогает определение АЦЦП (специфичность 93-99%, чувствительность 41-80%). Выявление в высоких титрах АЦЦП и РФ ассоциируется с более высокой активностью воспаления, прогрессирующим течением и более тяжелым эрозивным поражением суставов

В специализированных стационарах исследуют синовиальную жидкость, выявляя снижение ее вязкости, рыхлый муциновый сгусток, повышенное содержание лейкоцитов и рагоцитов (лейкоциты, с включениями из остатков фагоцитированных синовиоцитов) от 40% и более и др. В сложных диагностических случаях (преимущественно при моноартрите) проводят биопсию синовиальной оболочки.

Обязательно проводят **рентгенологическое исследование суставов**. Обязательно должны быть выполнены рентгенологические снимки обеих кистей с «захватом» лучезапястных суставов и обеих стоп в прямых проекциях. В зависимости от выявленных изменений выделяют 4 рентгенологические стадии РА (по Steinbrocker,1949).

I стадия: выявляется только остеопороз в эпифизах (околосуставной остеопороз) без деструктивных изменений (рисунок 8)



Рисунок 8 рентгенологическая стадия I ревматоидного артрита
Смирнов А . В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита

II стадия:

- а) околоуставной остеопороз и появление небольшого сужения суставной щели без эрозий (рисунок 9)



Рисунок 9 рентгенологическая стадия II а ревматоидного артрита
Смирнов А . В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита

- б) появление к имеющимся изменениям единичных эрозии (от 1 до 5) (рисунок 10).



Рисунок 10 рентгенологическая стадия II б ревматоидного артрита
Смирнов А . В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита

III стадия: предыдущие изменения и множественные (5 и более) костные эрозии, выраженное сужение суставной щели, подвывихи в суставах (рисунок 11)



Рисунок 11 рентгенологическая стадия III ревматоидного артрита
Смирнов А . В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита

IV стадия. определяются симптомы 3 стадии в сочетании с костным анкилозом (рисунок 12, 13)

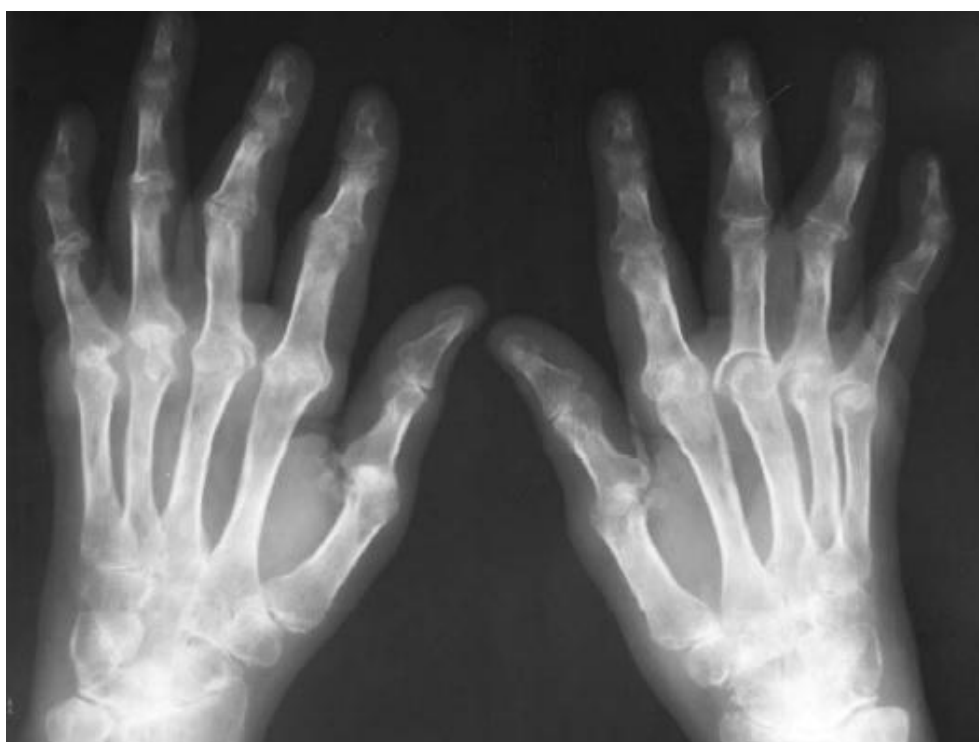


Рисунок 12 рентгенологическая стадия IV ревматоидного артрита
Смирнов А . В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита

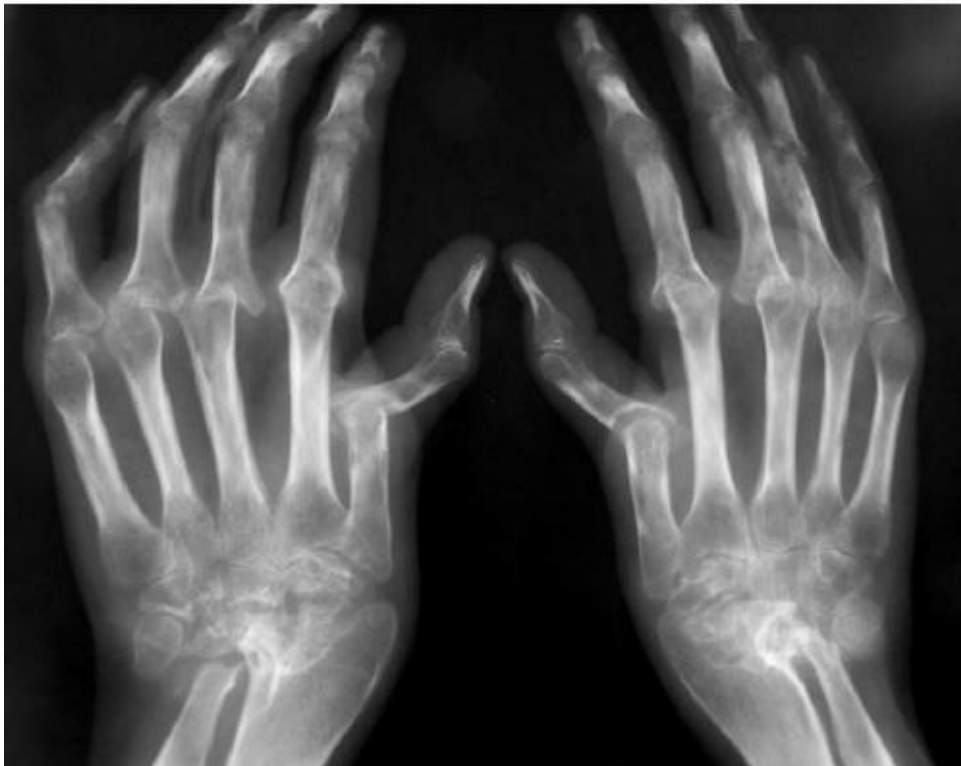


Рисунок 13 рентгенологическая стадия IV ревматоидного артрита
Смирнов А . В. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита

В последнее время для ранней диагностики воспалительных изменений и эрозивного процесса в суставах могут быть использованы МРТ и УЗИ суставов (в первую очередь, кистей), но не должны быть использованы как скрининговые. При завершении обследования для постановки диагноза следует использовать диагностические критерии РА. В настоящее время имеются диагностические критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 года, представленные в таблице 1

Таблица 1. КРИТЕРИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (ACR,1987г.)

Критерии	Определение
1. УТРЕННЯЯ СКОВАННОСТЬ	Утренняя скованность в суставах продолжительностью не менее 1 часа
2. АРТРИТ ТРЕХ И БОЛЕЕ СУСТАВНЫХ ЗОН	По меньшей мере три суставные зоны должны иметь одновременно установленные врачом Припухлость мягких тканей или выпот (Но не остеофиты). 14 возможными суставными зонами справа и слева являются проксимальный межфаланговый (пмф), метакарпофаланговый (мкф), Лучезапястные, локтевые, коленные, голеностопные и метатарзофаланговый (мтф) суставы

3. АРТРИТ СУСТАВОВ КИСТИ	Припухлость хотя бы одной из суставных зон - в лучезапястных, МКФ и/или ПМФ суставах.
4. СИММЕТРИЧНЫЙ АРТРИТ	Одновременное поражение одинаковых суставных зон на обеих сторонах тела (билатеральное поражение) ПМФ, МКФ или МТФ суставов.
5. РЕВМАТОИДНЫЕ УЗЕЛКИ	Подкожные узелки над костными выступами по разгибательной стороне или вблизи сустава (определяются врачом).
6. РЕВМАТОИДНЫЙ ФАКТОР В СЫВОРОТКЕ КРОВИ	РФ в сыворотке крови в патологическом титре любым методом, который дает положительный результат у менее 5% здоровых лиц.
7. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ	Типичные для РА изменения на заднепереднем снимке кисти (суставы пальцев или лучезапястный сустав): эрозии или отчетливый остеопороз, локализованные на пораженных или непосредственно на смежных суставах (артрозные изменения не учитываются).

Критерии 1 - 4 должны существовать не менее 6 недель.-

У пациента, имеющего 4 из 7 критериев, можно предположить наличие ревматоидного артрита. В настоящее время эти критерии могут быть использованы для диагностики РА при развернутой клинической картины артрита, и не могут быть полезными для раннего установления диагноза и раннего начала адекватной терапии, в связи с чем совместными усилиями Европейской антиревматической лиги (European Liege Against Rheumatism – EULAR) и ACR были предложены в 2010 году новые критерии диагностики, представленные в таблице №2

Таблица 2. Диагностические критерии EULAR/ACR (2010г.)

А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном обследовании)		0 – 5 баллов
1 средний/крупный сустав		0
2-10 средних/крупных сустава		1
1-3 мелких сустава		2
4-10 мелких суставов		3
>10 мелких суставов		5
В. Результаты лабораторных методов определения РФ и АЦЦП. Требуется положительный результат как минимум одного метода.		0 – 3 балла
Отрицательные РФ и АЦЦП		0
Слабоположительные для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более, чем в 3 раза)		2
Высокоположительные для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, более, чем в 3 раза)		3
С. Результаты лабораторных методов определения острофазовых показателей (требуется положительный результат как минимум одного метода)		0 – 1 балл
Нормальные значения СОЭ и СРБ		0

Повышение СОЭ или СРБ	1
Длительность артрита (синовита)	0 – 1 балл
< 6 недель	0
> 6 недель	1

Общее число баллов более или равное 6 указывает на определенный диагноз РА.

Установив диагноз РА, следует определить активность процесса. В качестве базового метода оценки активности рекомендуется использовать **индекс активности болезни (Disease Activity Score)** с использованием подсчета 28 суставов (DAS28), который базируется на выявлении СОЭ и выраженности активности процесса по визуальной аналоговой шкале с расчетом по следующей формуле:

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{-(ЧБС28)} + 0,28 \times \sqrt{-(ЧПС28)} + 0,70 \times \ln(COЭ) + 0,014 \times OOCЗ, \text{ где}$$

ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов из следующих 28: плечевые, локтевые, лучезапястные, пястнофаланговые, проксимальные межфаланговые, коленные, СОЭ по методу Вестергрена, OOCЗ – общая оценка больным состояния здоровья в миллиметрах по 100 миллиметровой визуальной аналоговой шкале

Степень активности болезни определяется по значению индекса, как

$$0 \text{ – ремиссия: } DAS28 < 2,6$$

$$I \text{ – низкая: } 2,6 < DAS28 < 3,2$$

$$II \text{ – умеренная: } 3,2 < DAS28 < 5,1$$

$$III \text{ – высокая: } DAS28 > 5,1$$

Воспалительный процесс и развитие структурных изменений оказывают существенное влияние на качество жизни больного и его способность к социальной адаптации, которая может быть описана функциональным классом РА – функциональной способностью больного, отражающей функциональную недостаточность опорно-двигательного аппарата. Оценка функциональной способности проводят по возможности больного выполнять 3 жизненно важные функции: самообслуживание (одевание, принятие пищи, уход за собой и т.д.), непрофессиональная деятельность (элементы досуга, отдыха, занятия спортом),

профессиональная деятельность (работа, учеба, ведение домашнего хозяйства (для дом. работников) с учетом пола и возраста и выделяют следующие виды

I функциональный класс: полностью сохранены все 3 функции.

II функциональный класс: сохранены самообслуживание и непрофессиональная деятельность, ограничена профессиональная деятельность.

III функциональный класс: сохранено самообслуживание; ограничены непрофессиональная и профессиональная деятельность.

IV функциональный класс: все три жизненно важные функции ограничены.

При формулировании диагноза следует учитывать все 8 классификационных рубрик РА (см раздел классификация).

Примеры формулировки диагноза:

- Ревматоидный артрит, серопозитивный вариант, развернутая клиническая стадия, активность II степени (DAS 28 4,67), с системными проявлениями (ревматоидные узелки), эрозивный (рентгенологическая стадия IIб), АЦЦП-позитивный, ФК II.
- Ревматоидный артрит, серонегативный вариант, ранняя клиническая стадия, активность III степени (DAS 28 6,57), неэрозивный (рентгенологическая стадия I), АЦЦП-позитивный, ФК

Дифференциальный диагноз. Дифференциальный диагноз РА проводится с остеоартритом, группой спондилоартритов (анкилозирующим спондилитом, псориатическим артритом, реактивными артритами), группой микрокристаллических артритов (подагрическим артритом, пирофосфатной артропатией), ревматическим артритом, артритами при диффузных болезнях соединительной ткани, инфекционными артритами, артропатиями при онкологических и гематологических заболеваниях. Подробный алгоритм дифференциальной диагностики изложен в Учебно-методическом пособии для студентов "Дифференциальный диагноз и врачебная тактика при суставном синдроме". (С.Я.Батагов, Ж.А.Миронова, М.В.Максимов. СПб: РИЦ ПСПбГМУ, 2016.)

Лечение ревматоидного артрита.

Все больные с установленным диагнозом РА нуждаются в лечении, самопроизвольные ремиссии встречаются крайне редко (менее 1% случаев), без лечения заболевание неуклонно прогрессирует.

Цели лечения РА:

1. Замедление рентгенологического прогрессирования
2. Подавление воспалительной активности
3. Улучшение качества жизни
4. Снижение риска коморбидных заболеваний
5. Увеличение продолжительности жизни

Методы терапии при РА

1. Немедикаментозные методы лечения
2. Фармакотерапия
3. Локальная терапия
4. Хирургическое лечение

Немедикаментозное лечение являются фундаментом при построении стратегии лечения, повышает эффективность симптоматической терапии, помогает в коррекции стойких деформаций суставов, но оказывает умеренное и кратковременное действие, а влияние на прогрессирование заболевания не доказано. Включает обучение пациентов (в том числе школы больных РА, ассоциации пациентов), ЛФК, ортопедическую коррекцию, достижение идеальной массы тела, борьбу с традиционными факторами риска (курение, алкоголь), профилактику интеркуррентных инфекций, санаторно-курортное лечение.

Фармакотерапия:

Исходя из поставленных целей, лечебные мероприятия можно разделить на

1. Базисные (используются для достижения всех поставленных целей)
 - a. цитостатические иммунодепрессанты (метотрексат)
 - b. лефлюнамид
 - c. препараты 5-амносалициловой кислоты (сульфасалазин)

- d. синтетические таргетные препараты
 - e. генно-инженерные биологические препараты
2. Симптоматические (используются для временного подавления симптомов воспаления и улучшения качества жизни, не влияют на прогрессирование заболевания)
- a. нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)
 - b. анальгетики
 - c. глюкокортикоиды (ГК)
3. Локальные (используются для достижения целей в конкретной суставной области)
- a. физиотерапия
 - b. лекарственные
 - ✓ НПВП
 - локально
 - внутрисуставно
 - ✓ ГК внутрисуставно
 - ✓ химическая синовэктомия (препараты осмия, тетрадецил-сульфат натрия)
 - c. лучевые
 - ✓ локальная рентгенотерапия
 - ✓ локальная телегамматерапия
 - ✓ внутрисуставная бета-терапия

Базисные средства (рисунок 14)

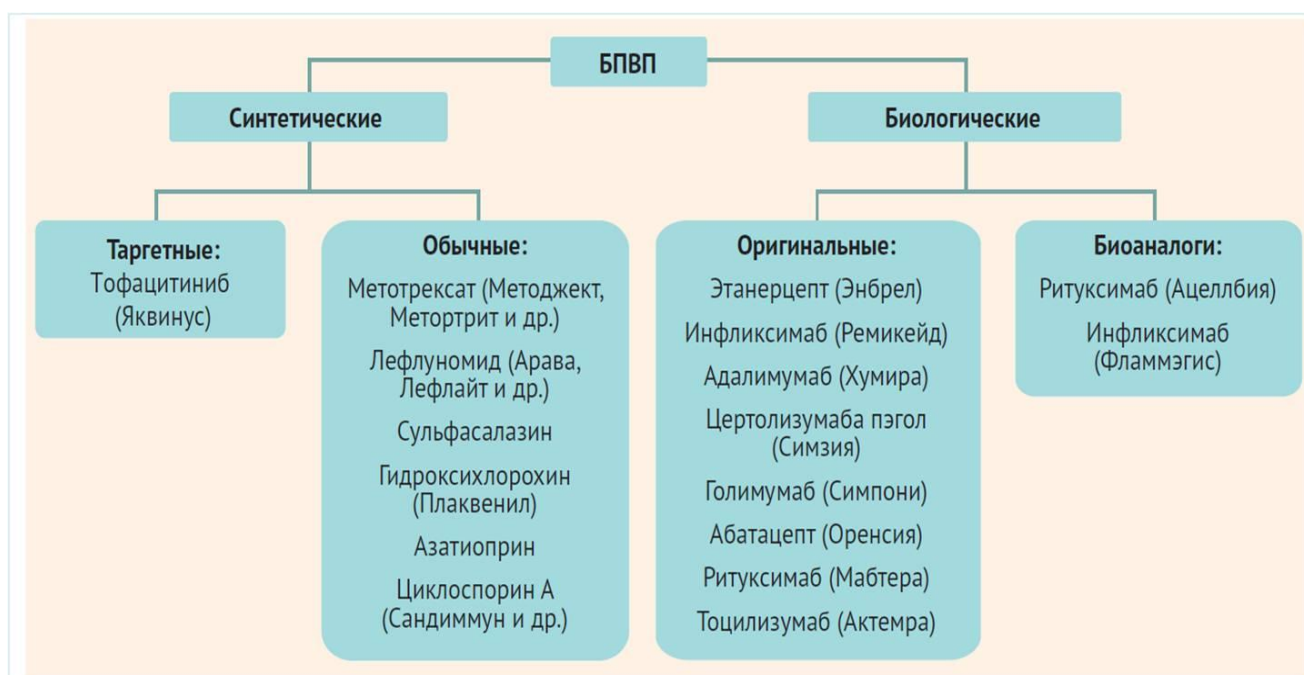


Рисунок 14 Базисные противовоспалительные препараты (БПВП), зарегистрированные для лечения РА в России (классификация по Swolen J. et al., 2014)

Они подавляют избыточную активность иммунной системы, тормозят ревматоидный воспалительный процесс, вмешиваясь в течение иммунных реакций, подавляя воспаление, а также патологическую активацию системы иммунитета, останавливая рентгенографическое прогрессирование артрита, поэтому лечебный эффект при их применении наступает медленно (через 2 – 4 месяца).

Препаратом первой линии является **метотрексат (МТ)** - цитостатический иммунодепрессант из группы антагонистов фолиевой кислоты. Лечение метотрексатом обычно начинают с дозы 10-15 мг в неделю с увеличением дозы (по 2,5–5 мг каждые 2–4 недели) до 20-25 мг в неделю в зависимости от эффективности и переносимости. Препарат принимается 1 раз в неделю внутрь или подкожно, при недельной дозе более 20 мг целесообразен подкожный путь введения препарата (может быть использован и на меньших дозах препарата при плохой переносимости перорального приема) В дни, когда больной не получает МТ, назначается фолиевая кислота 1 мг в сутки (не менее 6 мг в неделю) для предупреждения развития фолиеводефицитной анемии. Оценка эффективности терапии должна проводиться не ранее 12 недель лечения. За наилучший

сочетание эффективности/переносимости и способности останавливать рентгенологическое прогрессирование МТ признан "золотым стандартом" базисной терапии РА

При удовлетворительной переносимости препарата для мониторинга неблагоприятных реакций (НР) в начале лечения или при увеличении дозы МТ проводят

- определение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ), при этом допустимо превышение не более трех верхних границ нормы, креатинина, через 8 недель от начала терапии метотрексатом, через 4 недели от изменения дозы метотрексата и далее регулярно 1 раз в 3 месяца
- выполняют общий анализ крови с оценкой уровня лейкоцитов (не менее 3,5 Г/л, нейтрофилов не менее 1,5 Г/л) и тромбоцитов (не менее 100 Г/л), который исследуют через 2 недели после первого приема метотрексата или изменения дозы метотрексата

В случаях отсутствия эффекта от применения метотрексата, а также, если имеются осложнения от его применения или плохая переносимость в качестве «базисного» препарата для лечения больных РА могут быть использованы

- а) **лефлуномид (ЛЕФ)** – иммуносупрессант не цитостатического ряда, сходный по действию с метотрексатом и блокирующий экспансию Т-лимфоцитов. Начинают лечение лефлуномидом с насыщающей дозы 100 мг в сутки в течение 3 дней, затем переходят на дозу 20 мг в сутки ежедневно 1 раз в день перорально. Эффект от терапии наступает несколько раньше МТ (через 8-12 недель), доказал свою способность предупреждать рентгенографическое прогрессирование артрита. Может быть использован в комбинации с МТ
- б) **сульфасалазин (СУЛЬФ)** представитель препаратов группы 5-аминосалициловой кислоты и продемонстрировал свою эффективность в подавлении активности и снижении прогрессирования РА в суточных дозах 2-3 грамма в сутки ежедневно (назначается внутрь по 1000 мг 2 раза в день с возможным повышением дозы до 1500 мг 2 раза в день), Оценка эффекта не

ранее 12 недель терапии. По влиянию на рентгенологическое прогрессирование уступает метотрексату. Может быть использован в комбинации с МТ

- с) **гидроксихлорохин (ГХ)** - аминохинолиновое производное, обладающее умеренным противовоспалительным эффектом при отсутствии данных о влиянии на прогрессирование эрозий. Используется в составе комбинированного лечения (МТ=Гк, МТ+СУЛФ+ГХ), разрешен к применению у беременных. до 200 мг в день.
- д) при наличии у больных рефрактерности к метотрексату, лефлуномиду и невозможности использования других базисных средств могут быть использованы: циклоспорин-А, азатиоприн, Д-пеницилламин, циклофосфамид, хлорбутин.

Поскольку наибольшая скорость развития деструктивных изменений в суставах имеется на ранних стадиях РА, то в настоящее время рекомендуют применять раннюю «агрессивную» терапию базисными препаратами, т.е. сразу в течение первых 3-х месяцев после постановки достоверного диагноза РА ("окно терапевтических возможностей"), что зачастую приводит к полному подавлению симптомов и длительной (в том числе, обсуждается вероятность и безмедикаментозной) ремиссии без рентгенологического прогрессирования

Вторым направлением эффективного воздействия на развитие заболевания является блокирование выработки медиаторов воспаления. Для этих целей применяются биологические модификаторы иммунного ответа – «биологические агенты» или генно-инженерные биологические препараты. (ГИБП) и синтетические таргетные препараты, классификация которых представлена на рисунке №15

Перечень таргетных противоревматических препаратов, зарегистрированных для терапии РА в РФ

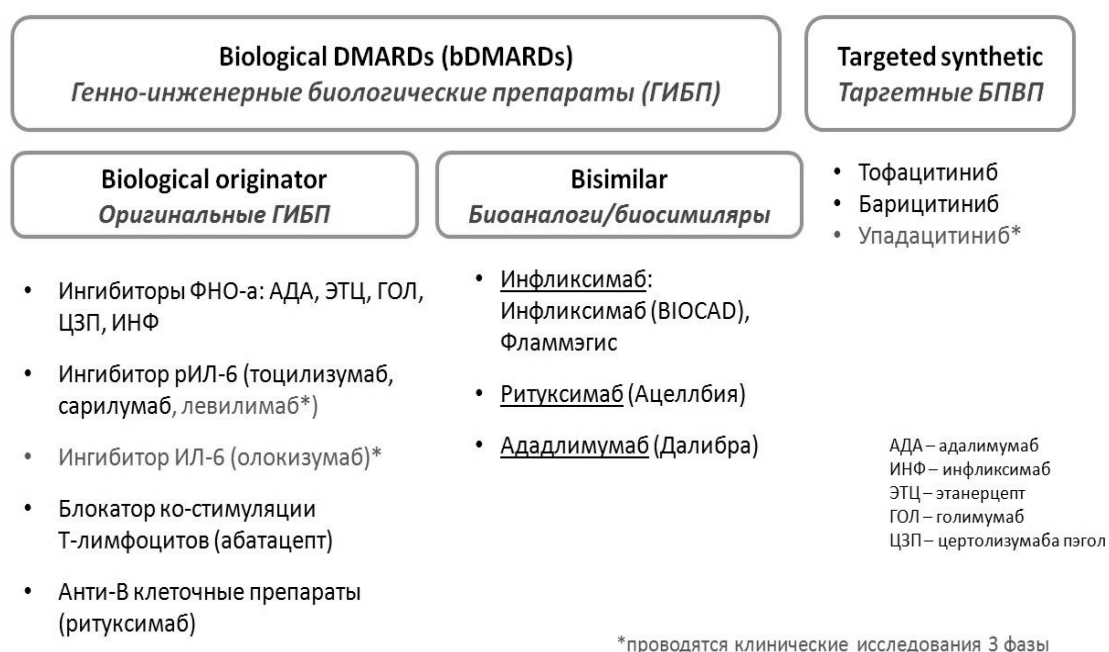


Рисунок 15. Классификация ГИБП и таргетных синтетических препаратов, зарегистрированных в России.

ГИБП – группа лекарственных средств биологического происхождения, в том числе моноклональные антитела (химерные, гуманизированные, полностью человеческие) и рекомбинантные белки (обычно включают Fc-фрагмент иммуноглобулина G - IgG человека), полученные с помощью методов генной инженерии, специфически подавляющие иммуновоспалительный процесс и замедляющие прогрессирование деструкции суставов. Терапию ГИБП рекомендуют назначать при недостаточной эффективности (сохранении активности) или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата), а также комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП.

У больных, которым проводится терапия ГИБП следует учитывать риск развития инфекционных осложнений, реактивации латентной туберкулезной инфекции, обострения интерстициальной болезни легких и сердечно-сосудистых осложнений. (Российские клинические рекомендации. Ревматология./ Под ред. Е.Л.Насонова. М: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 19, 38-42).

К таргетным синтетическим препаратам относится ингибитор янус-киназ (**тофацитиниб, барицитиним, упадацитиниб**), которые назначают при

умеренном или тяжелом активном РА, не отвечающим на один или несколько ранее применявшихся БПВП. (Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей./Под ред. В.И.Мазурова, О.М.Лесняк. М.: ООО «Е-нота», 2017. – с.169-174).

Место глюкокортикоидов в терапии РА

Проведение монотерапии данными препаратами, а также рутинное назначение ГК не рекомендуется (назначать должен врач-ревматолог). Основная тактика применения при РА - своевременно, адекватно и минимально необходимо

В настоящее время используют низкие дозы ГК (по преднизолону 5-7,5 мг. в сутки) в качестве, так называемой “bridge”– терапии (терапия-мостик) для улучшения качества жизни и снижения активности процесса быстро и до начала действия стандартных БПВП с отменой не позднее чем через 6 месяцев от начала терапии.

Средние и высокие дозы ГК внутрь (0,3-0,5 мг /кг в сутки по преднизолону) применяют только для лечения тяжелых системных проявлений РА (выпотной серозит, гемолитическая анемия, кожный васкулит, лихорадка и прочее), а также особых форм болезни (синдром Фелти, синдром Стилла у взрослых). Пульс-терапию ГК (10-20 мг/кг веса по метилпреднизолону) применяют у пациентов с тяжелыми системными проявлениями и выраженной активностью процесса, не уступающей другим методам лечения. Этот метод позволяет достичь быстрого (в течение 24 часов), но кратковременного подавления активности воспаления суставов. метилпреднизолон в течение трех дней. Поскольку положительное влияние пульс-терапии ГКС на прогрессирование деструкции суставов и прогноз не доказано, применение этого метода без особых показаний не рекомендуют.

Особое место отводится внутрисуставному введению ГК (бетаметазон, триамцинолон), которое используется при преимущественном поражении одного или двух суставов у пациента с хорошо контролируемым полиартритом, особенно в начале базисной терапии, но не чаще 4 раз в года, не более двух раз в один сустав, на прогрессирование деструкции суставов не влияет. (Е.Л.Насонов,

Д.Е.Каратеев, Р.М.Балабанова. Ревматоидный артрит. В кн. Ревматология. Национальное руководство./ Под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой, М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – с.319).

Остальная локальная терапия, применяемая у больных с РА носит преимущественно симптоматический характер, направленный на подавления симптомов воспаления в отдельно взятой суставной зоне. Исключением является 2 метода лучевой локальной терапии: телегамматерапии и внутрисуставная бета-терапия, которые помимо отчетливого симптоматического эффекта уменьшают выраженность иммунного воспаления в синовиальной оболочке облученного сустава и тормозят тем самым рентгенографическое прогрессирование в нем. (Игнатьев В.К., Везикова Н.Н., Марусенко И.М Локальная терапия при ревматоидном артрите и остеоартрозе. Мед. академ. журн., №2, приложение 6, 2005 г., С.190-194)

Симптоматические препараты используются с целью купирования боли и воспаления до начала действия БПВП. В первую очередь, к ним относят НПВП

НПВП не влияют на активность воспаления, на течение заболевания, на прогрессирование деструкции суставов, частота достижения ремиссии на монотерапии НПВП существенно ниже, чем монотерапии любым БПВП. Подход к выбору НПВП должен быть прежде всего основан, помимо эффективности, на данных по безопасности препарата у конкретного больного, с учетом сопутствующих заболеваний и, прежде всего, сердечно-сосудистой патологии и заболеваний ЖКТ. (Е.А.Ушкалова, С.К.Зырянов, А.П.Переверзев. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. Ученое пособие. – М: Медицинское информационное агентство, 2018. – с.131-146)

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение считают основным методом коррекции функциональных нарушений на поздней стадии болезни при установлении показаний. (Е.Л.Насонов, Д.Е.Каратеев, Р.М.Балабанова. Ревматоидный артрит. В кн. Ревматология. Национальное руководство./ Под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой, М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – с.329).

Основные методы хирургического лечения:

- эндопротезирование: замена разрушенного сустава протезом (для тазбедренных, коленных и мелких суставов кистей);
- синовэктомия: удаление воспаленной синовиальной оболочки сустава;
- артропластика: создание нового сустава на основе разрушенного с использованием биологических или аллопластических прокладок с целью предотвращения анкилозирования;
- артродез: искусственное закрытие сустава, что приводит к формированию полного костного анкилоза и ликвидации местного воспалительного процесса. В настоящее время выполняются редко.

Таким образом, в настоящее время разработано большое количество методов терапии РА, каждый из которых направлен на достижение основной цели, где цель - это ремиссия или низкая активность заболевания, то легло в основу концепции "лечение до достижения цели" ("treat-to-target", "T2T"). На рисунке 16 представлена характеристика данной стратегии и категории больных, требующих инициации активной базисной терапии.

Стратегия фармакотерапии ревматоидного артрита: лечение до достижения цели («treat to target»)



Рисунок 16 Стратегия "лечение до достижения цели"

(Насонов Е.Л. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409–419)

Для пациентов ранней стадии – (длительностью болезни до 1 года) – цель полная клинико-лабораторно-рентгенологическая ремиссия. Но уже для пациентов в развернутой и поздних стадиях цель терапии – подавление активности заболевания с последующим поддержанием возможной минимальной активности (клиническая ремиссия достигается уже много реже).

Для достижения поставленных целей используется понятие ступенчатой терапии, где выбор препарата можно представить по трем фазам, изложенным на следующих рисунках.

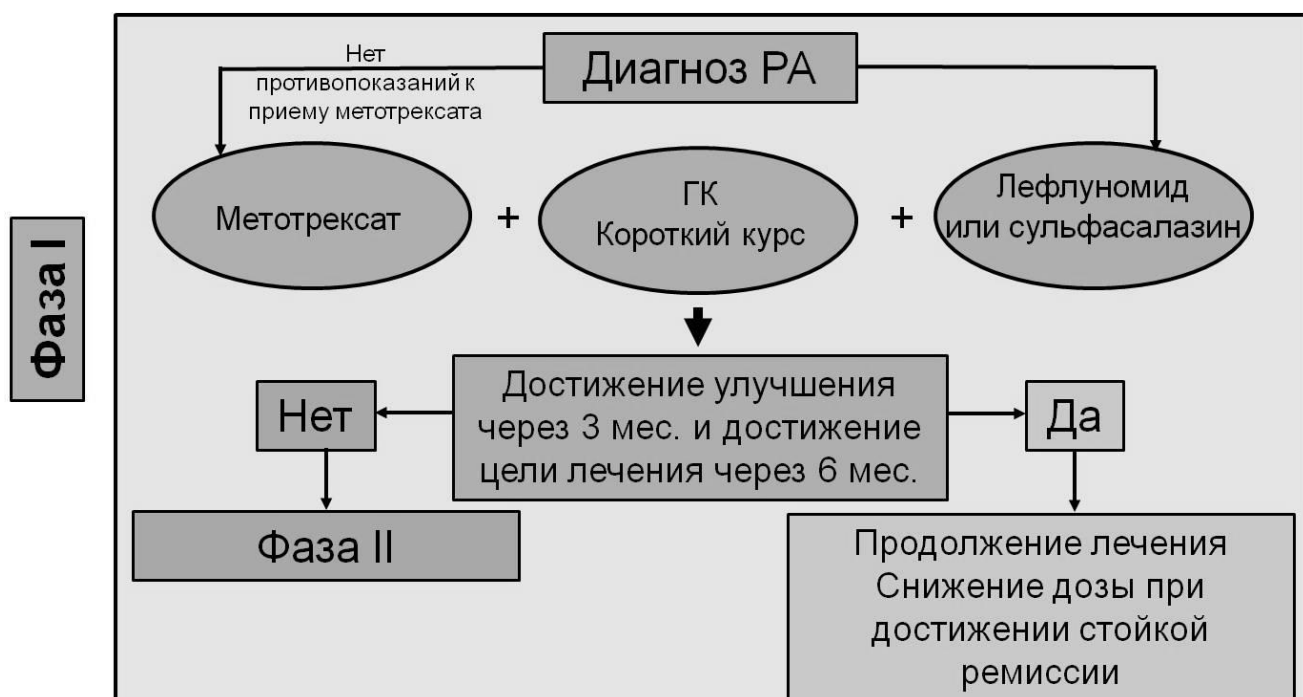


Рисунок 17 Стратегия "лечения до достижения цели" Фаза 1 Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2020;0:1–15.

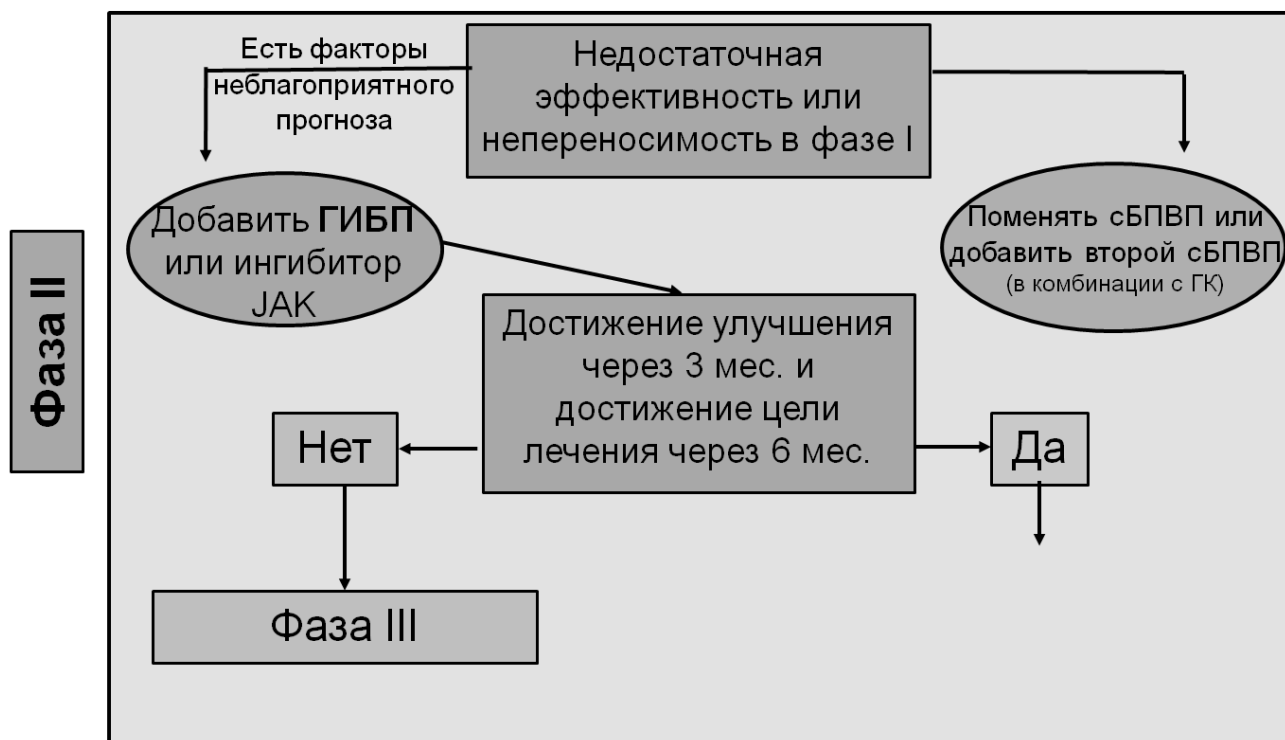


Рисунок 18 Стратегия "лечения до достижения цели" Фаза II Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2020;0:1–15.

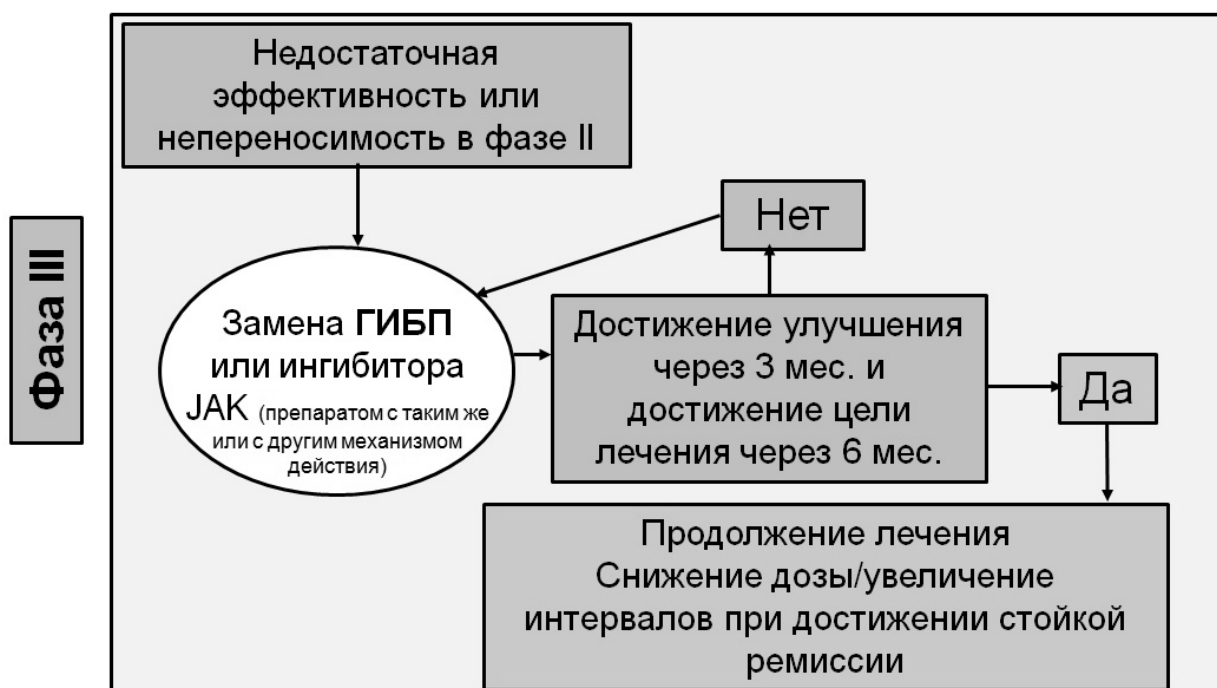


Рисунок 19 Стратегия "лечения до достижения цели" Фаза III Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2020;0:1–15.

Перед терапией ГИБП необходимо установить отсутствие у пациента медицинских противопоказаний для лечения ГИБТ.

1. исключение активного или латентного туберкулеза, при наличии любых сомнений в перечисленных ниже обследованиях – консультация фтизиатра, решение вопроса о допуске к проведению ГИБТ и необходимости профилактического лечения туберкулеза: (рентгенография или компьютерная томография легких, пробы на туберкулез (реакция Манту, диаскин -тест, квантифероновый тест или Т-спот))
2. исключение хронических инфекций (вирусные гепатиты, сифилис, СПИД).

Выбор терапии, оценка ее эффективности и коррекция проводится врачом-специалистом, в связи с чем так важно направить больного к ревматологу как можно раньше. На следующем рисунке представлен алгоритм действий врача первичного контакта при подозрении на РА

Алгоритм ранней диагностики РА на этапах оказания медицинской помощи

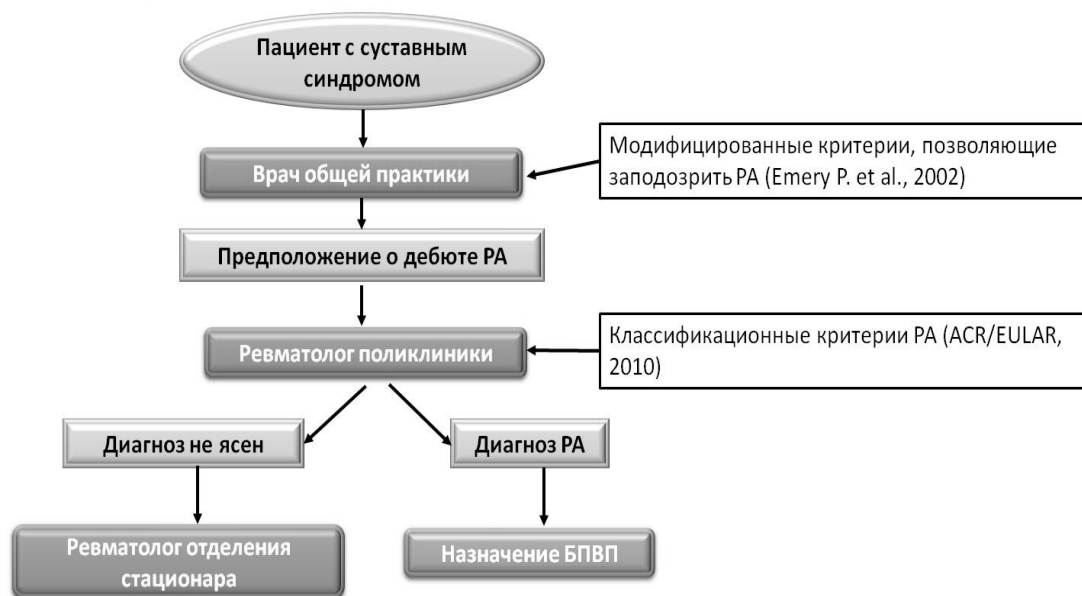


Рисунок 20 Алгоритм ранней диагностики РА на этапах оказания медицинской помощи. (Российские клинические рекомендации. Ревматология./ Под ред. Е.Л.Насонова. М: ГЭОТАР-Медиа, 2020)

При обнаружении у больного одного из модифицированных критериев, подозрительных в отношении РА

- ✓ припухшие суставы в количестве 3 и более,
- ✓ вовлечение пястно-фаланговых/проксимальных межфаланговых суставов, положительный симптом сжатия кистей
- ✓ Утренняя скованность ≥ 30 мин

больного следует направить на консультацию к ревматологу. (P Emery et al. Ann Rheum Dis 2002;61:290-297)

Врачам первичного контакта с больным следует помнить, что

1. Пациенты, получающие лечение у ревматолога, имеют лучший прогноз РА
2. Промедление в назначении терапии > 12 недель приводит к ухудшению прогноза РА
3. **Отсутствие** позитивности по РФ, повышения СОЭ, СРБ и эрозий в суставах при рентгенографии **не исключает диагноз РА** и необходимость консультации ревматолога
4. НПВП могут маскировать симптомы РА
5. **Глюкокортикоиды нельзя назначать до установления достоверного диагноза РА.**
6. **Иницирует терапию базисными противовоспалительными препаратами только ревматолог.**

Тестовый контроль исходного уровня знаний студентов

1. Для «воспалительного» характера болей характерно (несколько правильных ответов):
 - a. Возникновение или усиление после физической нагрузки, ходьбы, к вечеру.
 - b. Уменьшение к вечеру
 - c. отсутствие улучшения в покое.
 - d. Возникновение во вторую половину ночи, утром.
2. Для ревматоидного артрита характерен (один правильный ответ)
 - a. «Механический» характер болей.
 - b. «Воспалительный» характер болей.
 - c. «Летучесть» болей в суставах.
 - d. "Мигрирующая" боль
3. Для ревматоидного артрита характерны (несколько правильных ответов)

- a. Симметричный полиартрит с вовлечением проксимальных межфаланговых суставов.
 - b. Несимметричный полиартрит с вовлечением дистальных межфаланговых суставов.
 - c. Утренняя скованность.
 - d. Развитие эрозий и анкилозов суставов.
4. Какая суставная зона не поражается при ревматоидном артрите (суставы-исключения) - один правильный ответ
- a. Проксимальные межфаланговые суставы
 - b. Дистальные межфаланговые суставы
 - c. Коленные суставы
 - d. Голеностопные суставы
 - e. Лучезапястные суставы
5. Отклонение какого лабораторного показателя не является диагностическим критерием ревматоидного артрита
- a. ЦИК
 - b. СОЭ
 - c. СРБ
 - d. РФ
 - e. АЦЦП
6. Какие поражения внутренних органов относят к системными (внесуставным) поражениям при РА (несколько правильных ответов):
- a. плеврит
 - b. полиневрит
 - c. системный остеопороз
 - d. остеонекрозы костей
 - e. кожный васкулит
7. Какую клиническую стадию определяет продолжительность болезни более 6 месяцев до 1 года при отсутствии типичных деформаций при РА
- a. очень ранняя

- b. ранняя
 - c. развернутая
 - d. поздняя
8. Какие типичные деформации развиваются при ревматоидном артрите (несколько правильных ответов)
- a. шея лебеда
 - b. пуговичная петля
 - c. бутоньерка
 - d. ласты моржа
 - e. симптом киста
9. Какие подкожные образования выявляются при РА (один правильный ответ)
- a. ревматические узелки
 - b. узловатая эритема
 - c. ревматоидные узелки
 - d. тофусы
 - e. панникулит
10. Золотым стандартом БВП является (один правильный ответ)
- a. сульфасалазин
 - b. метотрексат
 - c. лефлуномид
 - d. гидроксихлорохин
 - e. азатиоприн

Вопросы тестового контроля входящего уровня

1. Ревматоидный артрит относится в классификации ревматологических болезней к группе (один правильный ответ)
- a. спондилоартритов
 - b. диффузных болезней соединительной ткани
 - c. воспалительного поражения суставов
 - d. микрокристаллическим артритам

2. Для диагностики раннего ревматоидного артрита при отрицательном РФ следует исследовать (один правильный ответ)
 - a. Антинуклеарный фактор (АНФ).
 - b. Антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП).
 - c. Sm-антитела.
 - d. Антитела к нативной ДНК.
 - e. HLAB27- антиген
3. При развитии суставного синдрома по типу симметричного полиартрита с вовлечением суставов кисти у женщины молодого возраста дифференциальный диагноз РА следует проводить в первую очередь с (один правильный ответ)
 - a. системная склеродермия
 - b. системная красная волчанка
 - c. первичный остеоартрит
 - d. анкилозирующий спондилит
4. Рентгенологическими признаками ревматоидного артрита являются (несколько правильных ответов):
 - a. Остеопороз в эпифизах (околосуставной остеопороз).
 - b. Эрозии головок костей.
 - c. Остеофиты.
 - d. Субхондральный остеосклероз.
 - e. Сужение межсуставной щели с полным развитие анкилоза.
5. При объективном осмотре для больных ревматоидным артритом при прогрессировании процесса характерны: (несколько правильных ответов):
 - a. Поза «просителя»
 - b. «Утиная походка».
 - c. Отклонение пальцев кисти и самой кисти в ульнарную сторону (ульнарная девиация).
 - d. Деформация пальцев кисти по типу «лебединая шея», «пуговичной петли».

- e. «Паукообразная кисть».
6. Какой индекс используется для оценки активности ревматоидного артрита (один правильный ответ)
- DAPSI
 - DAS 28
 - ASDAS -COЭ
 - SLEDAI
7. К третьей рентгенологической стадии относят следующие рентгенологические изменения в суставах
- выявляется только остеопороз в эпифизах (околосуставной остеопороз) без деструктивных изменений.
 - околосуставной остеопороз, сужение суставной щели множественные костные эрозии,
 - околосуставной остеопороз и появление небольшого сужения суставной щели без эрозий
 - околосуставной остеопороз, сужение суставной щели множественные костные эрозии в сочетании с костным анкилозом
8. К препаратам, способным затормозить рентгенографическое прогрессирование эрозивного артрита, относят (несколько правильных ответов)
- Нестероидные противовоспалительные препараты.
 - Системные глюкокортикоиды.
 - базисные противовоспалительные препараты
 - генно-инженерные биологические препараты
 - синтетические таргетные препараты
9. Внутрисуставное введение препаратов при РА возможно для (несколько правильных ответов)
- глюкокортикоиды
 - нестероидные противовоспалительные препараты
 - генно-инженерные биологические препараты

d. синтетические таргетные средства

10. Как называется современная стратегия терапии больных РА

a. "лечение до достижения цели"

b. "ремиссия любой ценой"

c. "за разумное применение препаратов"

d. "лечение, основанное на доказательствах"

Ответы на тестовый контроль

Тесты исходного уровня										
№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ответ	b c d	b	a c d	b	a	a b c	b	a b c d	c	b
Тесты выходящего уровня										
№	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ответ	c	b	b	a b e	c d e	b	b	c d e	a b	a

Примеры ситуационных задач

Задача №1

Больная Н., 42 лет, инженер, предъявляет жалобы на припухлость и боли в проксимальных межфаланговых суставах, пястно-фаланговых суставах обеих кистей, запястьях, левом коленном суставе, голеностопных и плюснефаланговых суставах, которые беспокоят больную во вторую половину ночи и первую половину дня, к вечеру боли стихают, на утреннюю скованность, длящуюся первую половину дня, утомляемость и недомогание. Несмотря на боли в

суставах, пациентка обслуживает себя самостоятельно: одевается, принимает пищу без посторонней помощи, но остальные виды деятельности (непрофессиональная и профессиональная) резко ограничены.

Считает себя больной в течение 6 лет, когда после перенесенной ангины впервые появились боли в левом коленном суставе. Два года назад после острого респираторного заболевания возникли боли во II, III, IV проксимальных межфаланговых суставах, пястно-фаланговых суставах обеих кистей, затем - в запястьях, левом коленном суставе, голеностопных и плюснефаланговых суставах. Суставы опухали. Обратилась к врачу, который назначил больной прием диклофенака 100 мг в сутки. Боли несколько уменьшились, но полностью не купированы. В связи с отсутствием эффекта от лечения и для уточнения диагноза больная госпитализирована.

Общее состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 37,4°C. На разгибательной поверхности верхней трети предплечий, вблизи от локтевых суставов пальпируются подкожные, сравнительно плотные, безболезненные образования размером от 0,5 до 2–3 см., локализующиеся подкожно. Пульс 90 ударов в 1 мин., ритмичный. Слегка приглушен I тон на верхушке. В легких дыхание везикулярное с жестковатым оттенком. При осмотре суставов определяется их припухлость, местное повышение температуры, болезненность и ограничение объема движений в перечисленных выше суставах (количество болезненных суставов 14, припухших 11). На разгибательной поверхности обеих рук в области олекранона выявляются узелки,

сравнительно плотные, безболезненные, размером до 2,0 см. Интенсивность боль по шкале ВАШ –8 см.

Анализы крови: эритроциты – $3,9 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин - 102 г/л, цв. пок. – 0,86. Лейкоциты – $8,4 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 45 мм/час. СРБ 36 мг/л (N – 6 мг/л). Общий белок -72 г/л, альбумины - 40,2%, глобулины: α_1 – 8,2%, α_2 – 12,8%, β – 14,2%, γ – 24,6%. А/Г – 0,7. РФ (ИФА методом 1:640 при норме менее 1:40), титры АЦЦП 38 ЕД/мл (N < 5 ед/мл).. Антинуклеарный фактор не обнаружен.

Рентгенограмма суставов кисти - определяются небольшое сужение суставных щелей и незначительное разрушение хряща и кости – единичные эрозии костей в области проксимальных межфаланговых суставов и пястно-фаланговых суставов.

ВОПРОСЫ: Сформулируйте клинический диагноз и составьте план лечения данного больного

ОТВЕТ К ЗАДАЧЕ 1.

Диагноз: Рематоидный артрит, полиартрит, серопозитивный вариант, АЦЦП-позитивный, развернутая клиническая стадия, эрозивный (стадия IIb) с системными проявлениями (ревматоидные узелки), высокая активность (DAS 28 6,82). ФК 3.

Лечение:

1. Базисная терапия – метотрексат, начать с 7,5 мг 1 раз в неделю с последующим увеличением дозы в следующую неделю до 15 мг (максимально 25 мг в неделю)

в комбинации с фолиевой кислотой, принимаемой вне дня приема метотрексата
фолиевая кислота 1 мг в сутки.

3. Для снижения активности процесса до начала действия “базисных
противовоспалительных препаратов в связи с неэффективности приема НПВП на
догоспитальном этапе возможно назначение глюкокортикоидов: преднизолон 7,5
мг. в сутки в качестве, так “bridge”–терапии.

Задача 2

Больная 47 лет обратилась к врачу с жалобами на боли в обоих коленных
суставах умеренной интенсивности, возникающие по утрам, усиливающиеся
при ходьбе, сопровождающиеся припухлостью и ограничением разгибания в
них, сопровождающиеся ощущением скованности в них по утрам
продолжительностью до 1 часа

Около 6 месяцев назад появились периодические не интенсивные боли в
коленных суставах, не обращалась. В течение последних 4 недель боль стала
постепенно нарастать, 5 дней назад отметила припухлость обоих коленных
суставов и ограничение в разгибании их, в связи с чем обратилась на прием к
участковому терапевту

Объективный осмотр. Состояние больной удовлетворительное,
повышенного питания (ожирение II степени, объем тали 101 см). Кожные
покровы чистые. Пульс 78 ударов в минуту, ритмичный. Артериальное
давление 125/80 мм. рт. ст. Данные объективного исследования в пределах
возрастной нормы, патологических изменений не выявлено. Коленные суставы
дефигурированы за счет суставного выпота (симптом баллотирования

наколенника положительный с обеих сторон) с болезненностью и умеренным повышением кожной температуры над ними, сгибание в коленных суставах ограничено. Изменений со стороны других суставов не определяется (количество болезненных суставов 2, количество припухших суставов 2), выраженность боли по ВАШ 78 мм..

ВОПРОСЫ:

1. Составьте первичное представление о больном
 - а) выделите ведущие патологические синдромы;
2. Сформулируйте предварительный диагноз.
3. определите групп болезней для дифференциального диагноза.
4. Составьте план дальнейшего обследования больного
5. Составьте план первичных лечебных мероприятий с обоснованием

ОТВЕТ К ЗАДАЧЕ 2.

1. У больной в клинической картине заболевания на первый план выступает суставной синдром, представленный симметричным олигоартритом коленных суставов с воспалительным характером боли и ярким синовитом, что заставляет предполагать группу воспалительного поражения суставов. Характер суставного синдрома и отсутствие результатов дополнительного обследования не позволяют установить диагноз РА в настоящий момент, но при оценке предварительных критериев, позволяющих заподозрить РА, позволяет предположить его наличие.

2. Предварительный диагноз: Вероятный ревматоидный артрит, олигоартрит, очень ранняя клиническая стадия, умеренная степень активности ФК I

3. Дифференциальный диагноз следует проводить с группой спондилоартритов (более вероятно, реактивный артрит), СКВ, микрокристаллические артриты

4. В плане обследования: определение ревматоидного фактора в сыворотке крови, АЦЦП, HLA B27 антигена, С-реактивного белка, СОЭ, рентгенография коленных суставов и кистей, обследование на наличие урогенитальной инфекции (хламидиоз). исследование синовиального выпота

5. Основные направления в лечении до установки окончательного диагноза:

(a) немедикаментозное (разгрузка суставов, использование ортопедических стелек, наколенников, снижение веса, ЛФК, физиотерапевтическое лечение) подбирается индивидуально

(b) медикаментозное: учитывая явления вторичного синовита, показаны нестероидные противовоспалительные средства. Отсутствие факторов риска осложнений со стороны ЖКТ и с/с системы необходимо назначить стандартные НПВП в противовоспалительных дозах: диклофенак по 50 мг 3 раза в день до ликвидации всех симптомов

(c) Принимая во внимание ограниченное поражение и выраженный синовит, показана лечебно-диагностическая пункция коленных суставов с

эвакуацией синовиального выпота и введение внутрисуставно ГК ("дипроспан" по 1 ампуле в каждый сустав однократно)

Список литературы, рекомендуемой для самоподготовки

1. Ревматические болезни. / Под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука. – М.: Медицина, 1997. - 520 с.
2. Вест Стерлинг Дж. Секреты ревматологии. Пер. с англ. – М.- СПб.: «Издательство БИНОМ» - «Невский Диалект», 2001. – 768 с.
3. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. / Под общей ред. В.И.Мазурова. – СПб.: «Издательство ФОЛИАНТ», 2005. – 516 с.
4. Болезни суставов. Руководство для врачей. / Под ред. В.И.Мазурова. – СПб.: СпецЛит, 2008. -400с.
5. Ревматология. Клинические рекомендации. / Главн. ред. Е.Л. Насонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 448 с.
6. Ревматология. Национальное руководство. / Под ред. Е.Л.Насонова, В.А.Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720 с.
7. Кеннеди Л.. Пайл К. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход. . – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 368 с.
8. Ревматические заболевания. Руководство в 3-х томах. / Под ред. Джона Х. Клиппела., Джона Х. Стоуна, Лесли Дж. Кроффорд, Пейшенс Х. Уайт.
Том 1. Основы ревматологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 368 с.
Том 2. Заболевания костей и суставов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 520 с.
Том 3. Заболевания мягких тканей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 336 с.
9. Ревматология. Учебное пособие. / Под ред. Н.А.Шостак. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 448 с.
- 10.Ревматология. Клинические лекции. / Под ред. В.В.Бадокина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 592 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Необходимое оснащение.....	3
Продолжительность изучения темы.....	3
Цели занятия	3
Мотивация.....	6
Межпредметные и внутрипредметные связи.....	7
Задания для самоподготовки.....	8
Материал для самостоятельной работы студентов.....	8
Эпидемиология.....	8
Этиопатогенез.....	9
Классификация.....	12
Суставные проявления ревматоидного артрита.....	13
Поражение органов при ревматоидном артрите.....	17
Диагностика ревматоидного артрита.....	20
Критерии ревматоидного артрита.....	25
Активность воспаления при ревматоидном артрите.....	27
Функциональный класс ревматоидного артрита.....	27
Дифференциальный диагноз ревматоидного артрита.....	28
Лечение ревматоидного артрита.....	29
Тестовый контроль исходного уровня знаний студентов.....	41
Вопросы тестового контроля входящего уровня	43
Ответы на тестовый контроль.....	46
Примеры ситуационных задач.....	46
Список литературы, рекомендуемой для самоподготовки	52