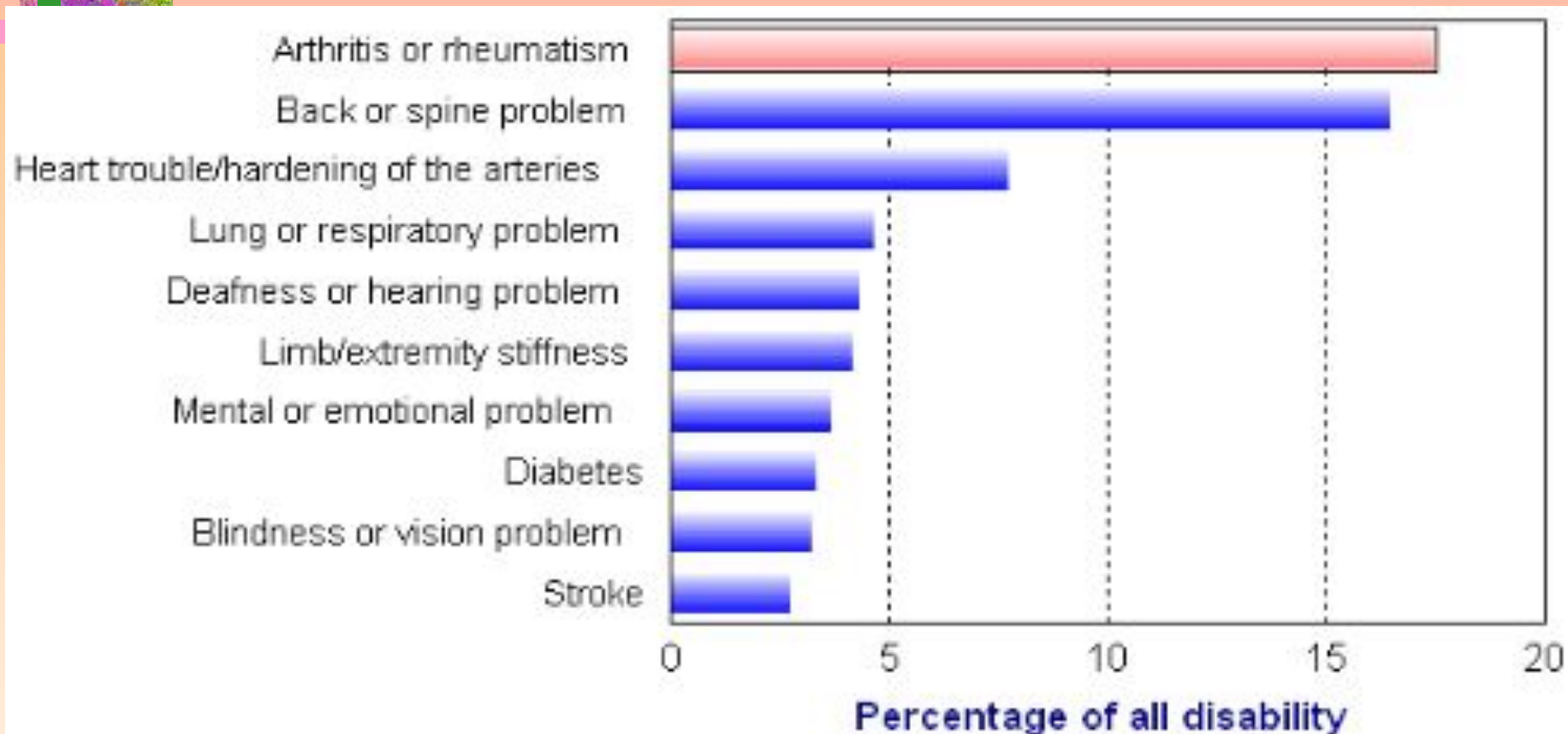





# РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

заслуж. деятель науки и техники, проф.  
Смиян С.И.



SOURCE: CDC. Prevalence of disability and associated health conditions among adults - United States, 1999. MMWR 2001; 50 (07); 120-5.



**Больная М, 28 лет поступила в ревматологическое отделение с жалобами на боли и припухлость суставов кистей , лучезапястных и коленных суставах, утреннюю скованность, продолжительностью до 3 часов.**

**Считает себя больной 2 года, когда после родов появились вышеописанные жалобы сначала в суставах кистей, потом в лучезапястных суставах. Тогда ж обследовалась по месту жительства, где был выставлен диагноз реактивный артрит и больная применяла нестероидные противовоспалительные препараты без эффекта**






**При обследовании:**


**Общ. ан. крови: гипохромная анемия, СОЕ 28  
мм в час**

**СРБ 24 г/л, РФ 160. АТ к ЦЦП 9**





**Ревматоидный артрит- это  
хроническое системное  
воспалительное заболевание  
неизвестной этиологии,  
характеризующееся  
симметричным поражением  
суставов.**



**Первое клиническое описание РА в 1800 году приписывают Августину-Якобу Ландрэ-Бове. Сам автор назвал болезнь вариантом подагры и описал медленное прогрессирование синовита путем вовлечения суставной сумки и влагалища сухожилия. А.Б. Гарро предложил терми РА в 1858г и дифференцировал его от подагры в 1892г**





**Кто из известных людей болел РА.**

**Французский художник Пьер Огюст Ренуар**

**Французская певица Эдит Пиаф**

**Киноактриссы – Розалин Рассел и Катрин**

**Хэпберн**

**Кардиохирург Кристиан Бернар**

**Президенты США- Томас Джефферсон,**

**Джэймс Мэдисон и Теодор Рузвельт**

# **Эпидемиология РА.**

**Расы. Распространенность одинакова.  
Пол. Женщины болеют в 3 раза чаще,  
чем мужчины.**

**Возраст. Средний возраст заболевания  
35-45 лет.**

**Болеет около 1% населения США.**




## **Этиология.**

**1. Роль инфекционных агентов.**

**2. Роль аутоантигенов.**

**3. Генетические факторы.**



Первичный очаг воспаления при РА локализуется в синовиальной оболочке сустава. Воспалительный инфильтрат состоит из мононуклеарных клеток, в основном Т-лимфоцитов, а также активированных макрофагов и плазматических клеток, некоторые из них вырабатывают РФ. Синовиальные клетки усиленно пролиферируют, синовиальная оболочка набухает, утолщается, образует выросты в подлежащие ткани. Такая синовиальная оболочка называется паннусом; она обладает способностью прорасти в костную и хрящевую ткани, приводя к разрушению сустава.



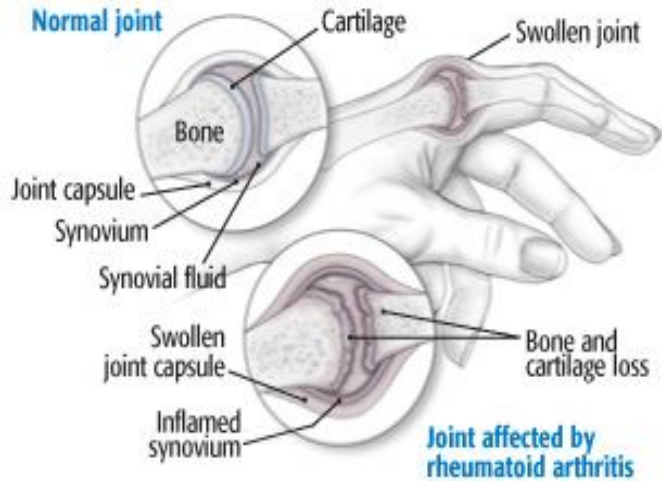
# **ПАТОГЕНЕЗ.**

**1. Т-клеточная теория.**

**2. Цитокиновая гипотеза.**

**3. Гипотеза о трансформированном синовиците.**

### Normal joint

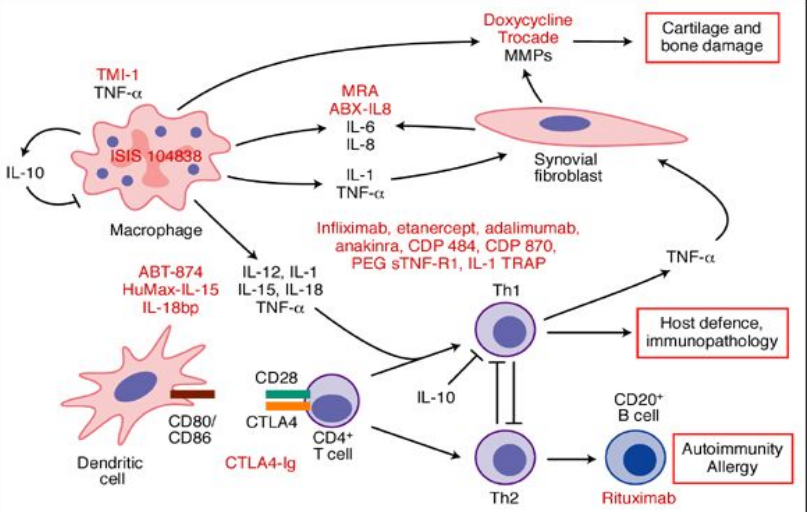
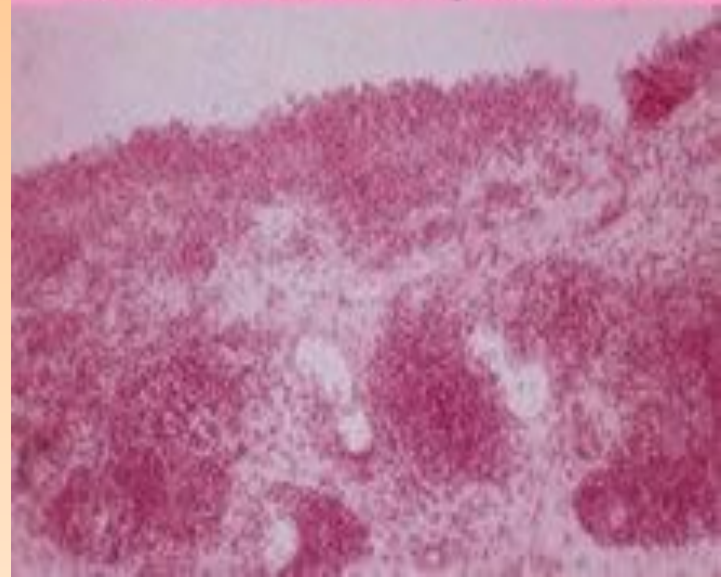


Joint affected by rheumatoid arthritis

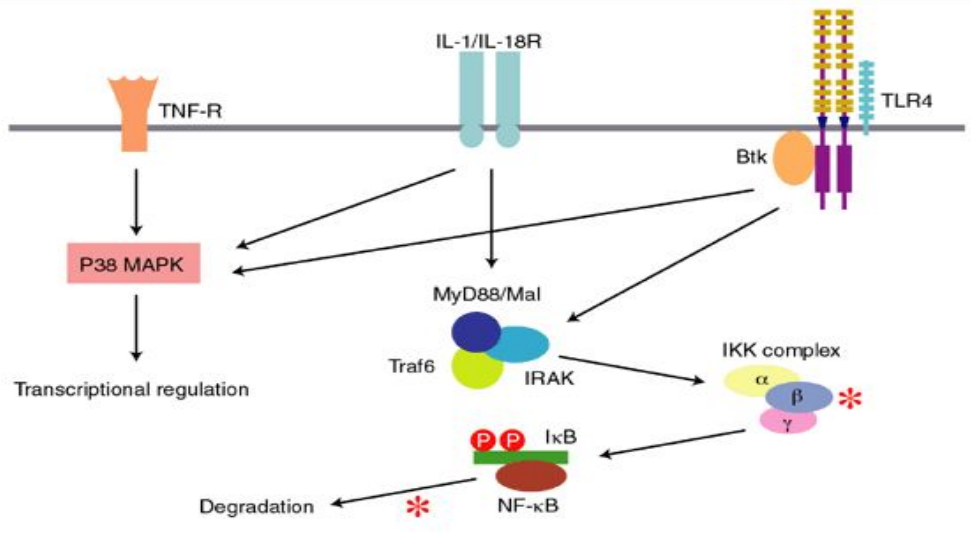


Normal joint capsule  
Deformed joint  
Loss of articular cartilage and bone erosion  
Pannus (abnormal membrane lining) growth  
Damaged ligament and joint capsule  
Narrowed joint space

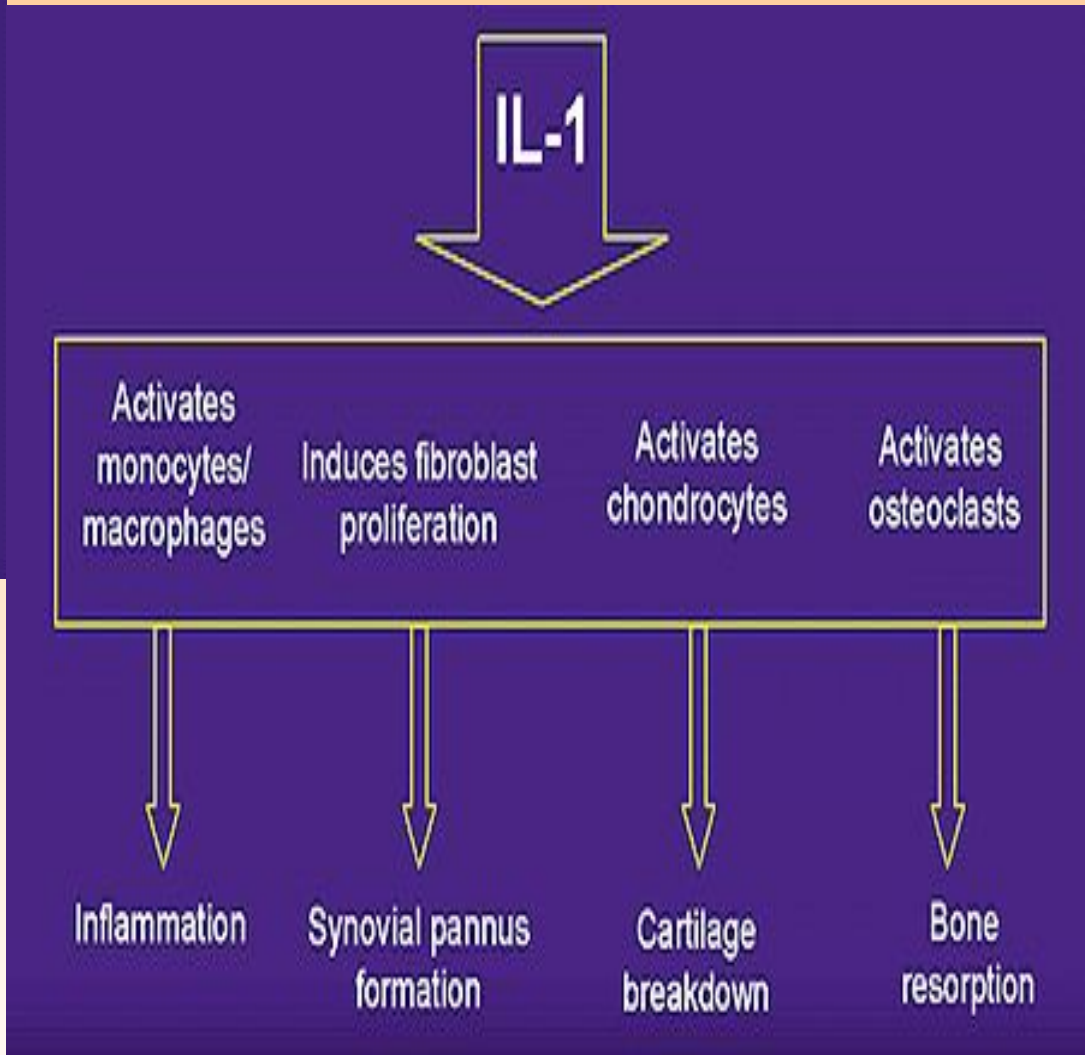
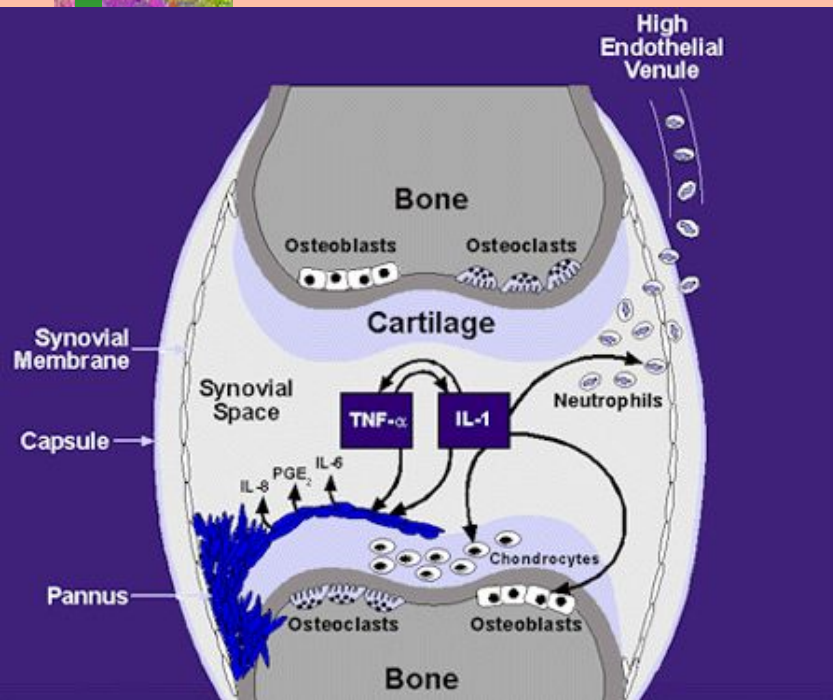
## Rheumatoid Synovium



Extracellular molecular targets in rheumatoid arthritis (RA)  
Expert Reviews in Molecular Medicine © 2005 Cambridge University Press



Intracellular molecular targets in rheumatoid arthritis (RA)  
Expert Reviews in Molecular Medicine © 2005 Cambridge University Press

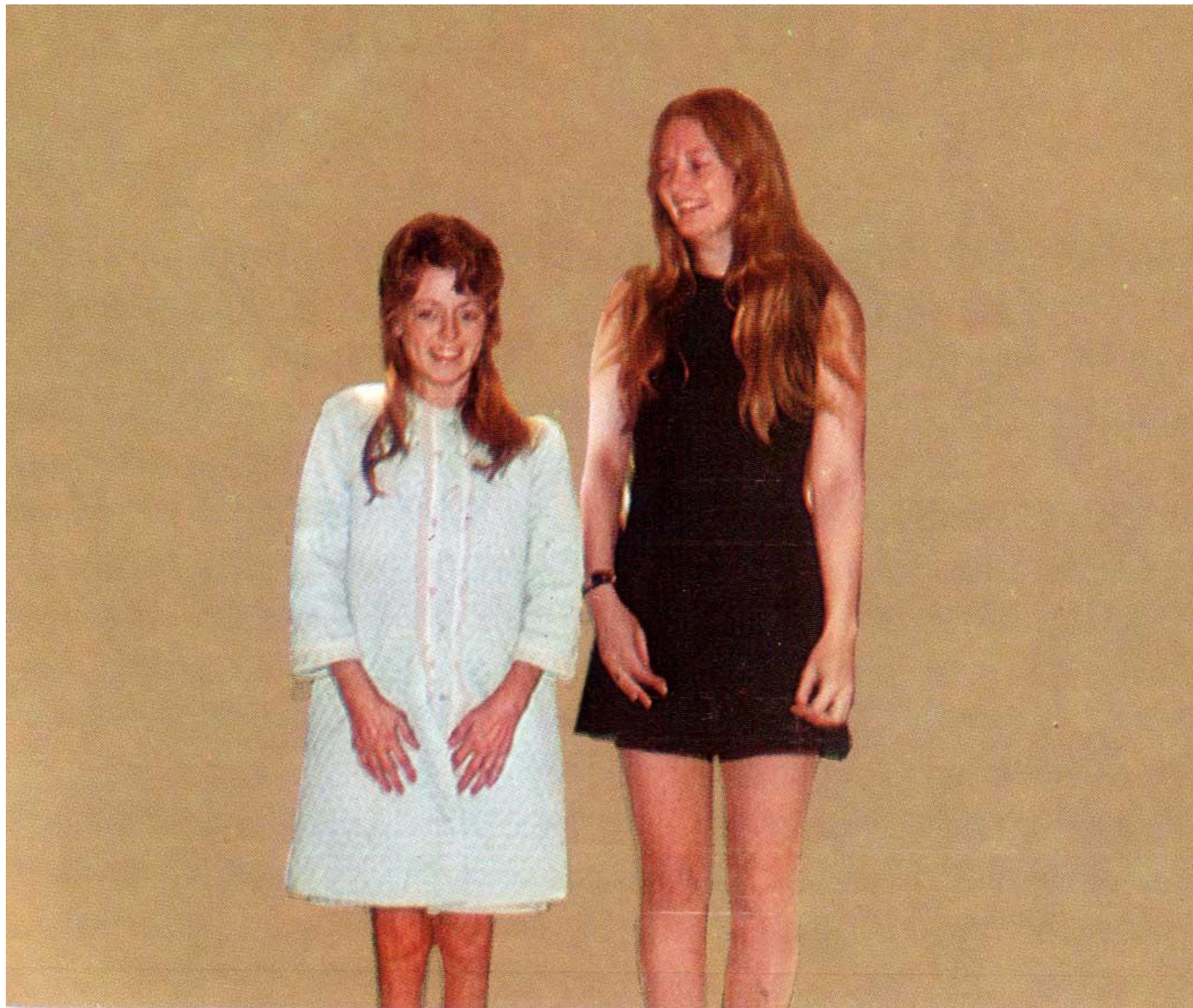




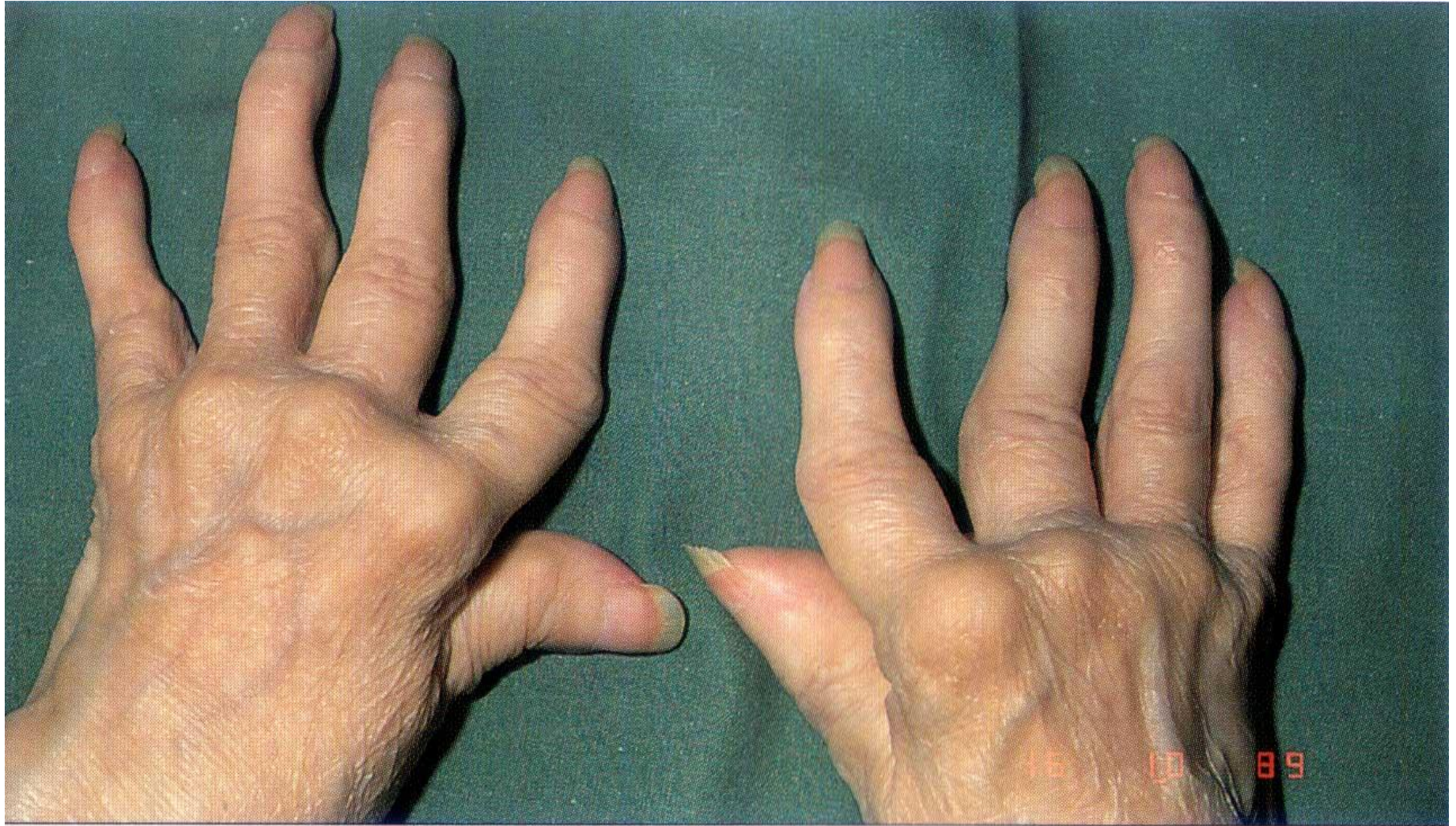
Rheumatoid arthritis usually affects joints symmetrically (on both sides equally), may initially begin in a couple of joints only, and most frequently attacks the wrists, hands, elbows, shoulders, knees and ankles

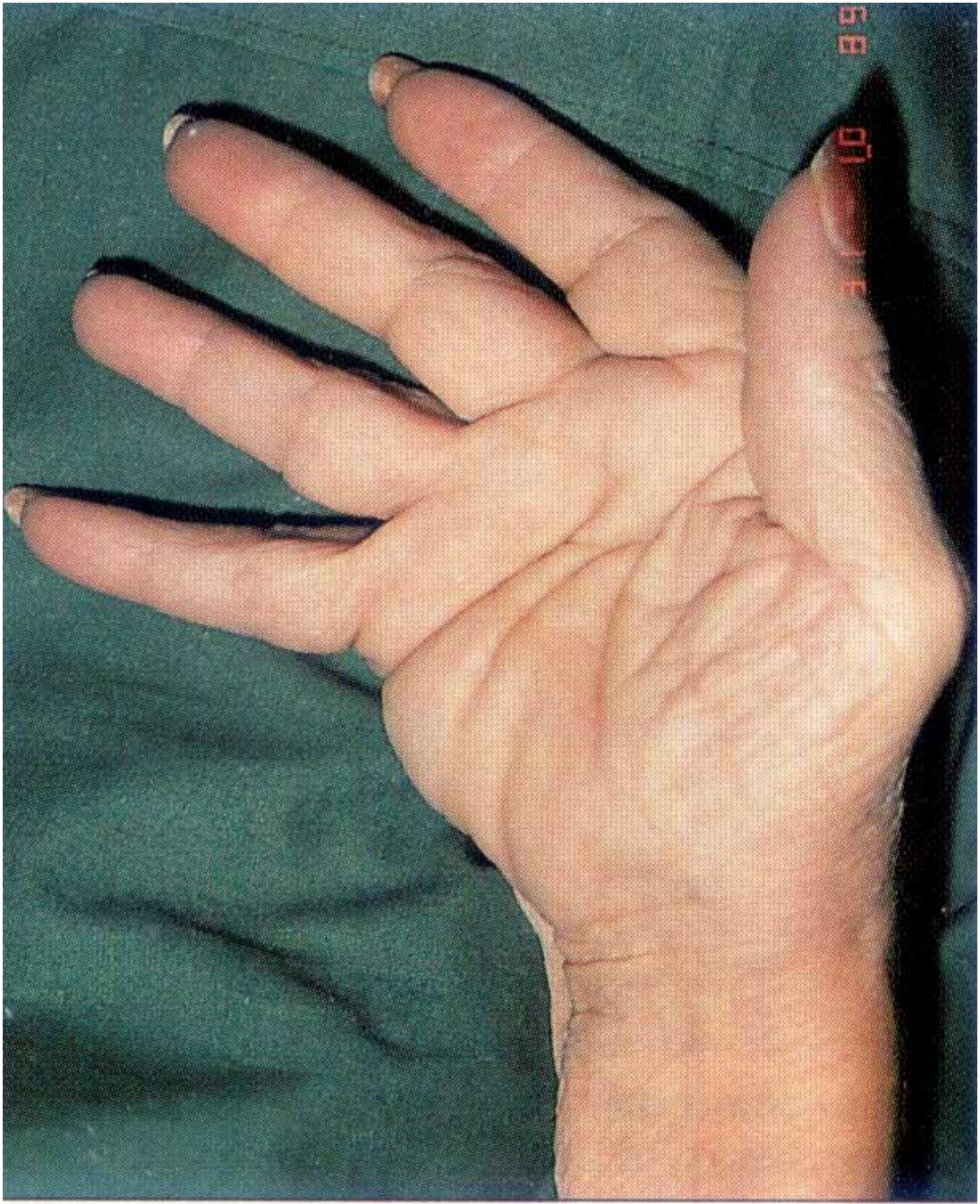


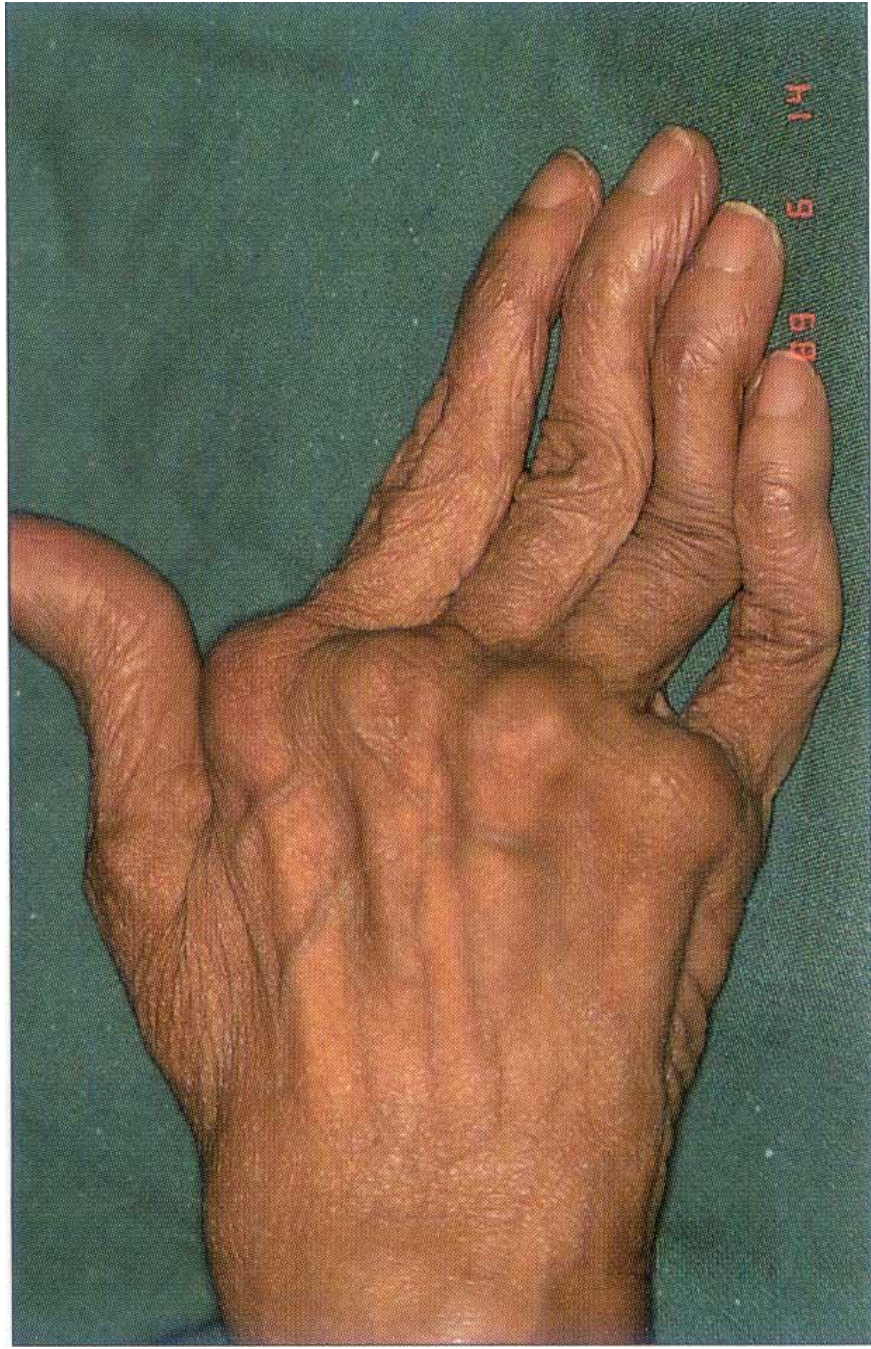








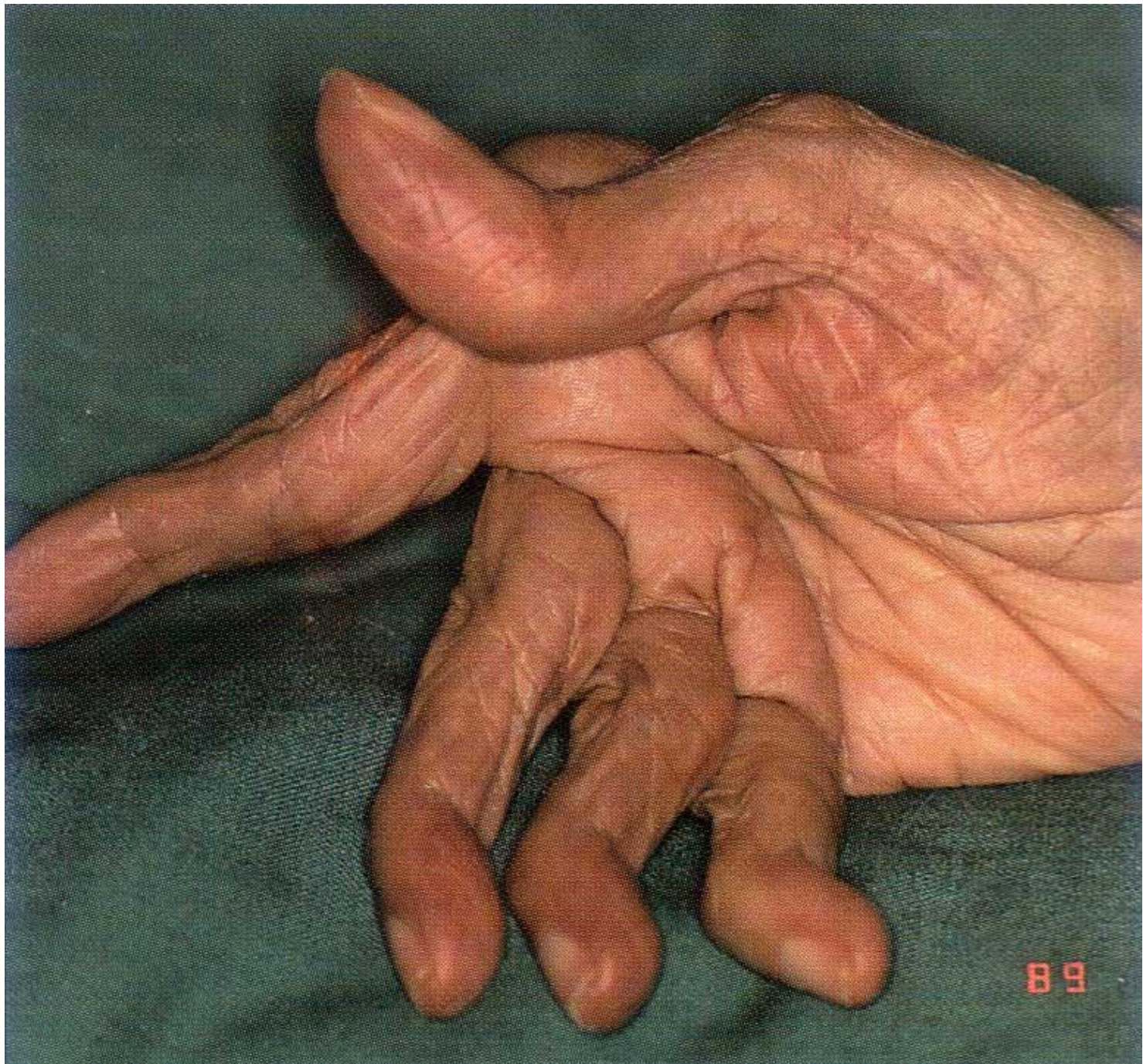













# Определение характера артралгий по данным анамнеза

<b>Признак</b>	<b>Восталительный</b>	<b>Механический</b>
<b>Утренняя скованность</b>	<b>больше 1 часа</b>	<b>меньше 30 минут</b>
<b>Утомляемость</b>	<b>выраженная</b>	<b>незначительная</b>
<b>Подвижность</b>	<b>уменьшает симптоматику</b>	<b>усиливает симптоматику</b>
<b>Покой</b>	<b>усиливает симптоматику</b>	<b>уменьшает симптоматику</b>
<b>Системные проявления</b>	<b>есть</b>	<b>отсутствуют</b>
<b>Реакция на терапию ГКС</b>	<b>есть</b>	<b>отсутствует</b>





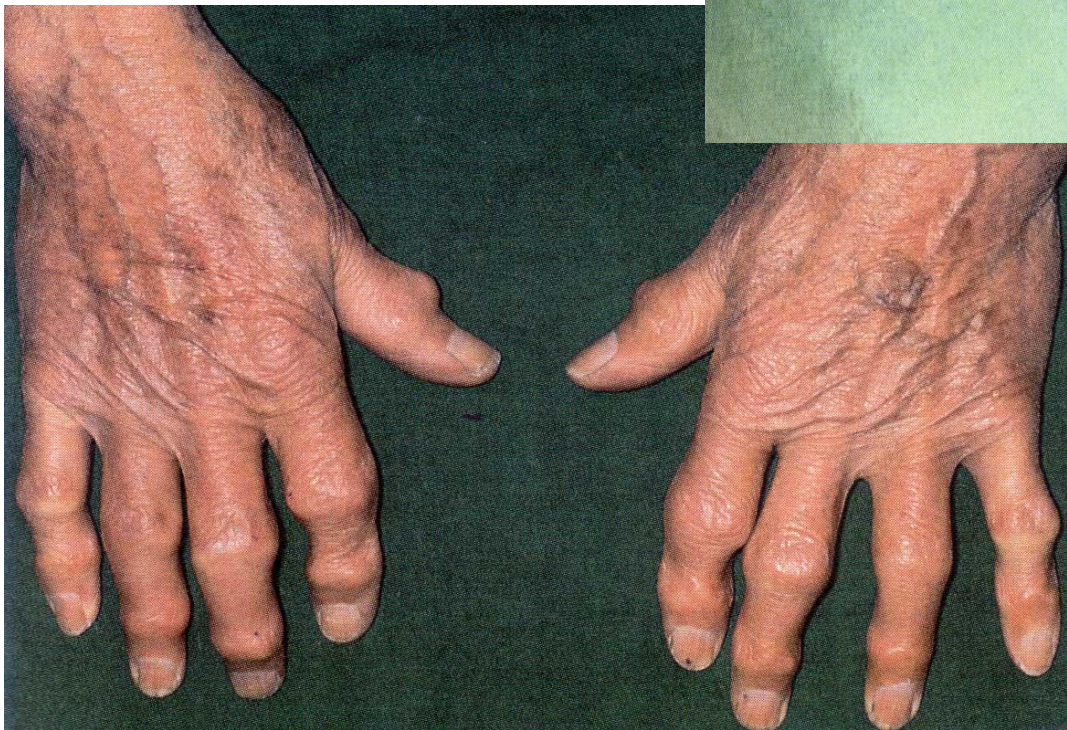
# Распределение суставных поражений при ревматоидном артрите

**Суставы, которые часто поражены:**

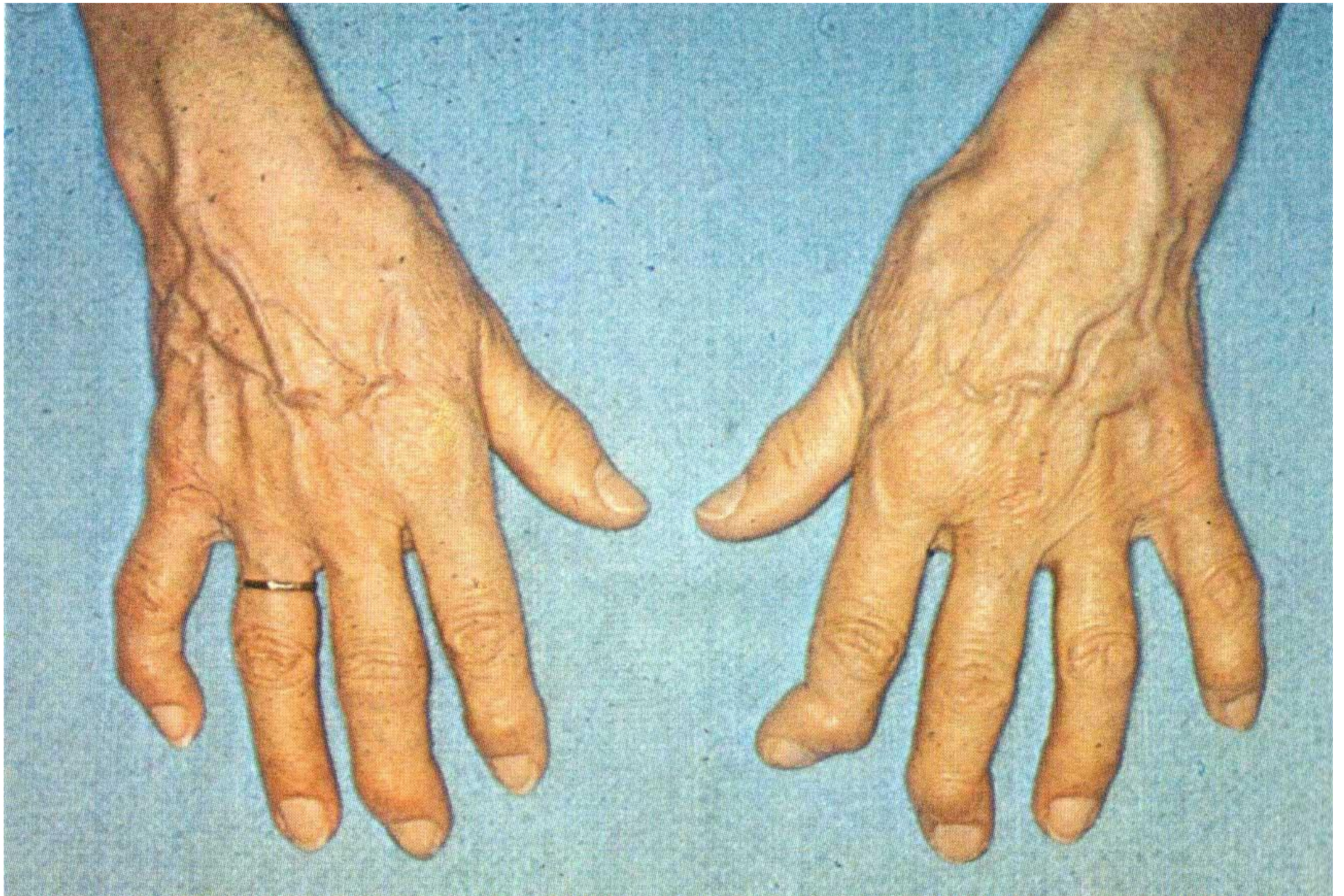
**лучезапястный, пястнофаланговые, плечевой,  
шейный отдел позвоночника, локтевые,  
тазобедренные, голеностопные, коленные,  
плюснефаланговые**

**Незатронутые суставы:**

**Осевые**





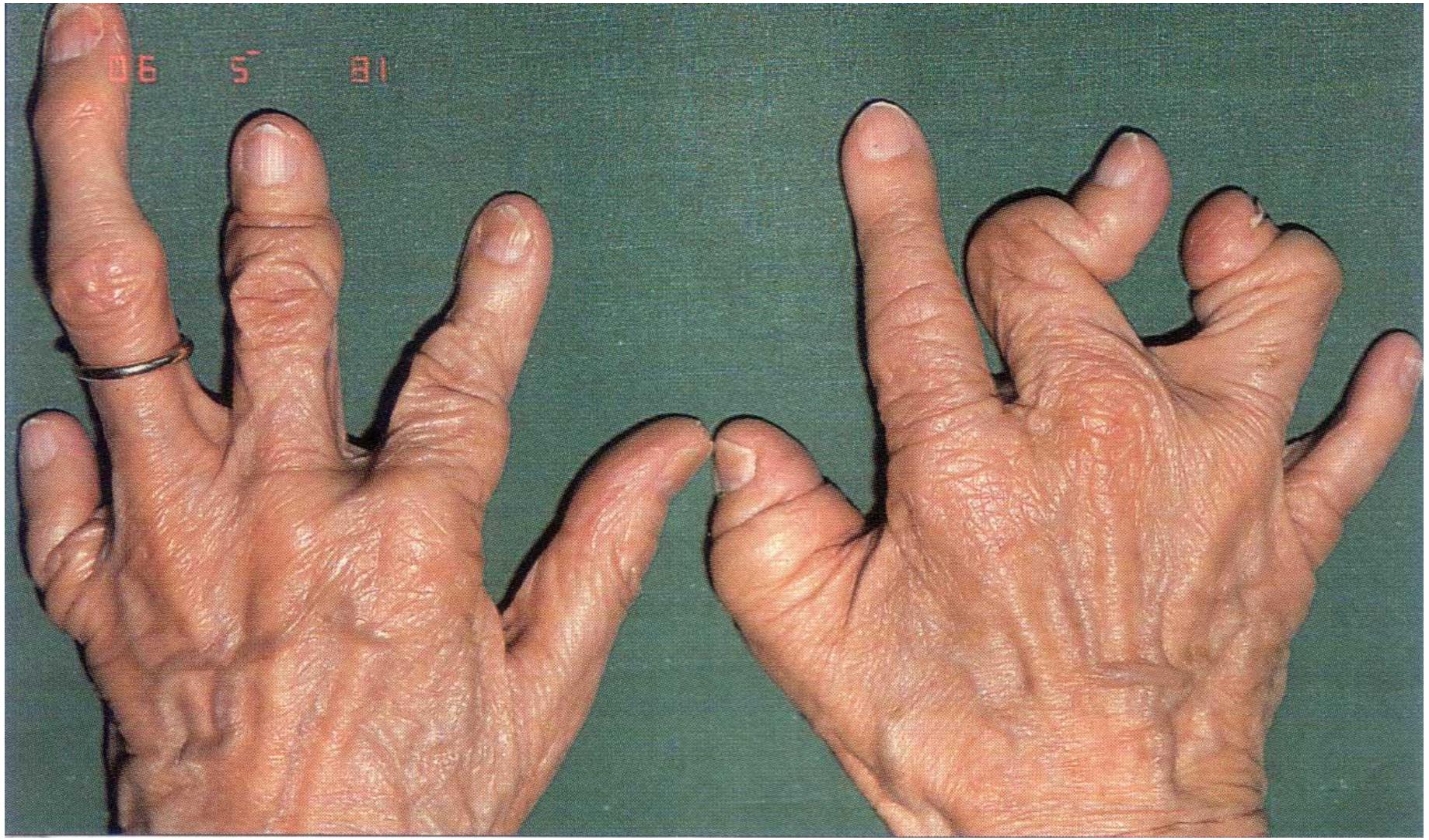










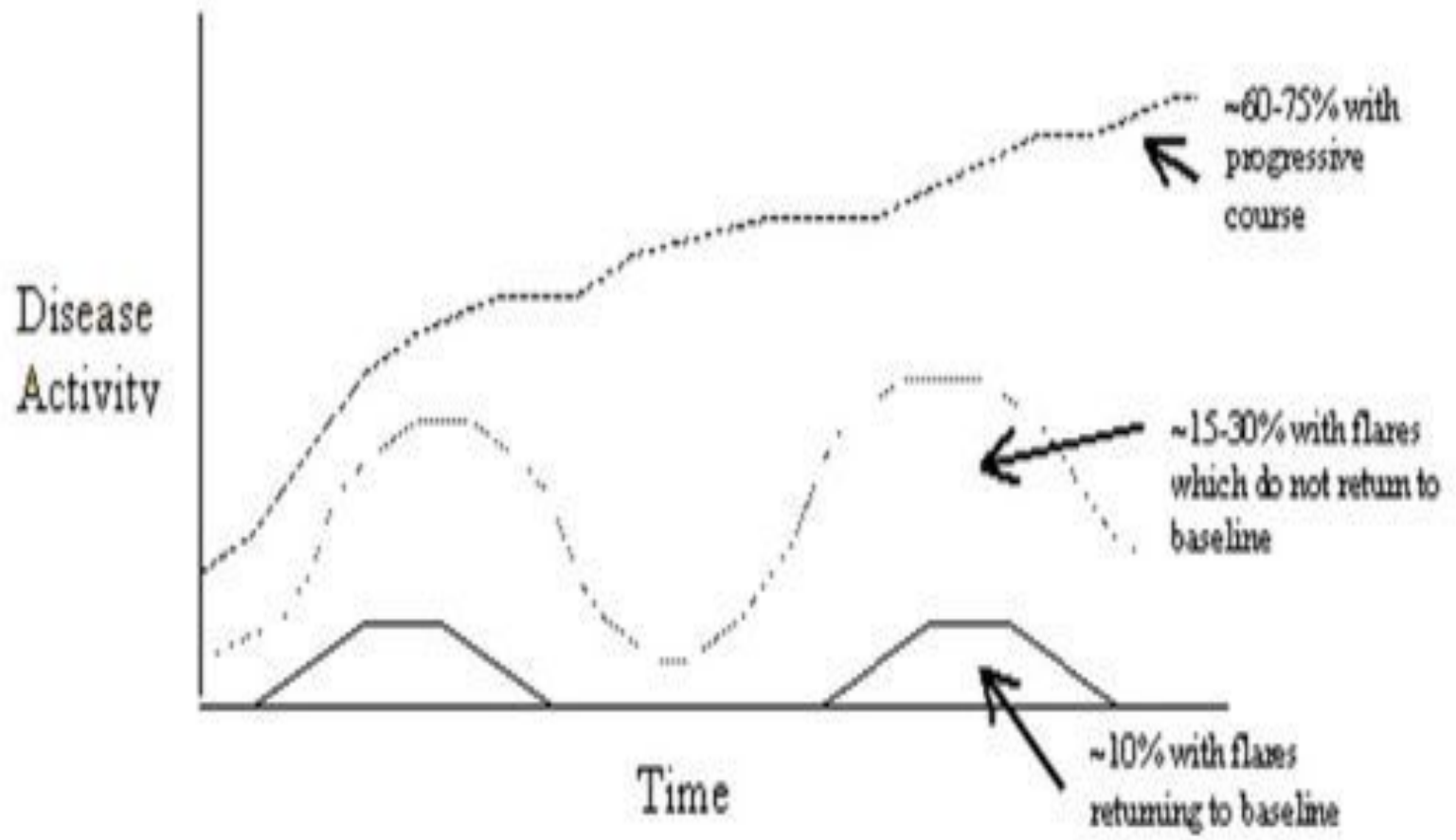





1992



2002





**Ревматоидный фактор – это набор антител к Fc-фрагменту Ig G. РФ может принадлежать к любому изотипу, но все они воспринимаются как Ig G в качестве антигена. Как показали исследования большинство РФ относятся к изотипу Ig M. Предполагается, что РФ вырабатывается в организме человека с целью удаления иммунных комплексов. Приблизительно у 70% больных РА имеют РФ в самом начале болезни и еще 10-15% становятся РФ позитивными в первые 2 года заболевания.**

# Рентгенологические критерии РА:

**I стадия** - диффузное сужение межсуставной щели, околосуставной остеопороз;

**II стадия** - то же + единичные эрозии;

**III стадия** - то же + множественные эрозии и подвывихи;

**IV стадия** - то же + анкилоз



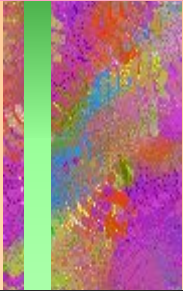
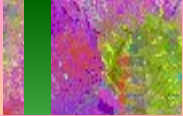


Figure 1



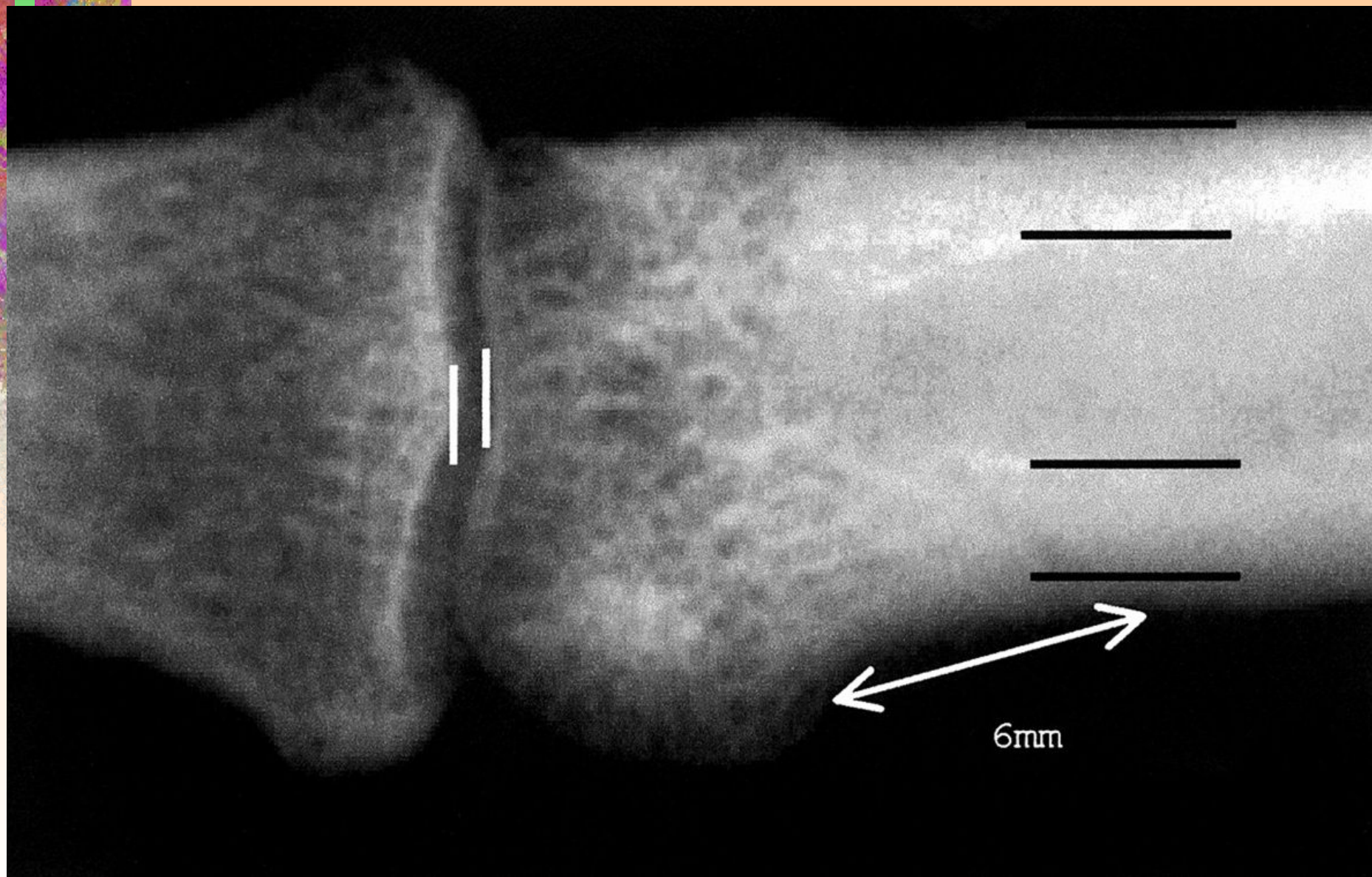
Figure 2

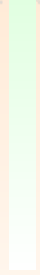
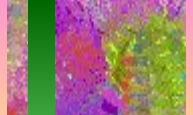


Decreased joint space (arrowheads)  
Bony erosions (white arrowheads)  
Joint deformities (white arrows)



# Rheumatoid Arthritis







Normal  
hand



Figure 1

Rheumatoid  
arthritis

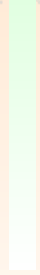
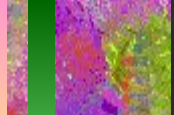
Bone  
erosion

Bone  
displacement



Figure 2





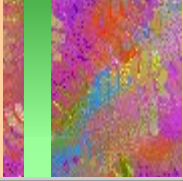
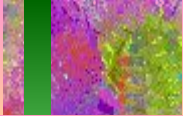






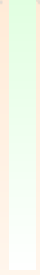
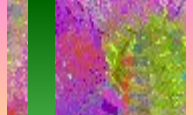








**Decreased joint space (arrowheads)**  
**Bony erosions (white arrowheads)**  
**Joint deformities (white arrows)**



## Disease Activity Score (DAS 28)

### Joint Status - 28 Joint Count

Tenderness



Swelling



① Joint Count TEN28 \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_      ② Joint Count SW28 \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_

③ ESR (after 1 hour in mm) \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_

④ **General Health** or patient's global assessment of disease activity  
How active has your rheumatoid arthritis been during the last 7 days?\*

no activity

highest activity possible



\*Please let patient assess this by drawing a vertical line.

Patient's assessment in mm \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_

### Formulas for DAS 28 calculation

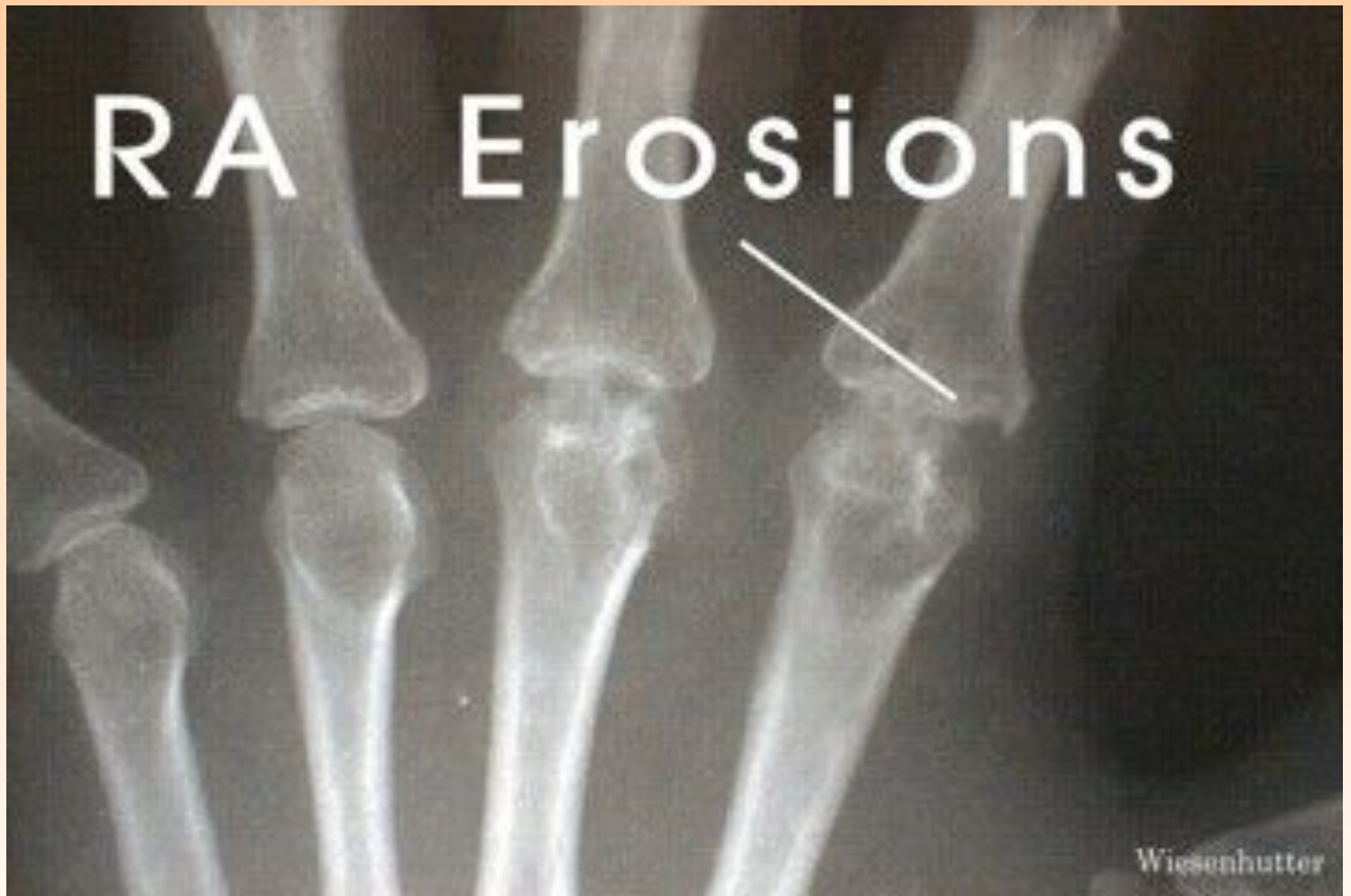
$$\begin{aligned}
 & 0,56 \times \sqrt{\textcircled{1} \text{ TEN28}} + 0,28 \times \sqrt{\textcircled{2} \text{ SW28}} \\
 & + 0,70 \times \ln(\textcircled{3} \text{ ESR (after 1 hour in mm)}) + 0,014 \times (\textcircled{4} \text{ Patient's assessment in mm}^2) \\
 & = \text{_____} \text{ DAS 28}
 \end{aligned}$$

### Evaluation DAS 28

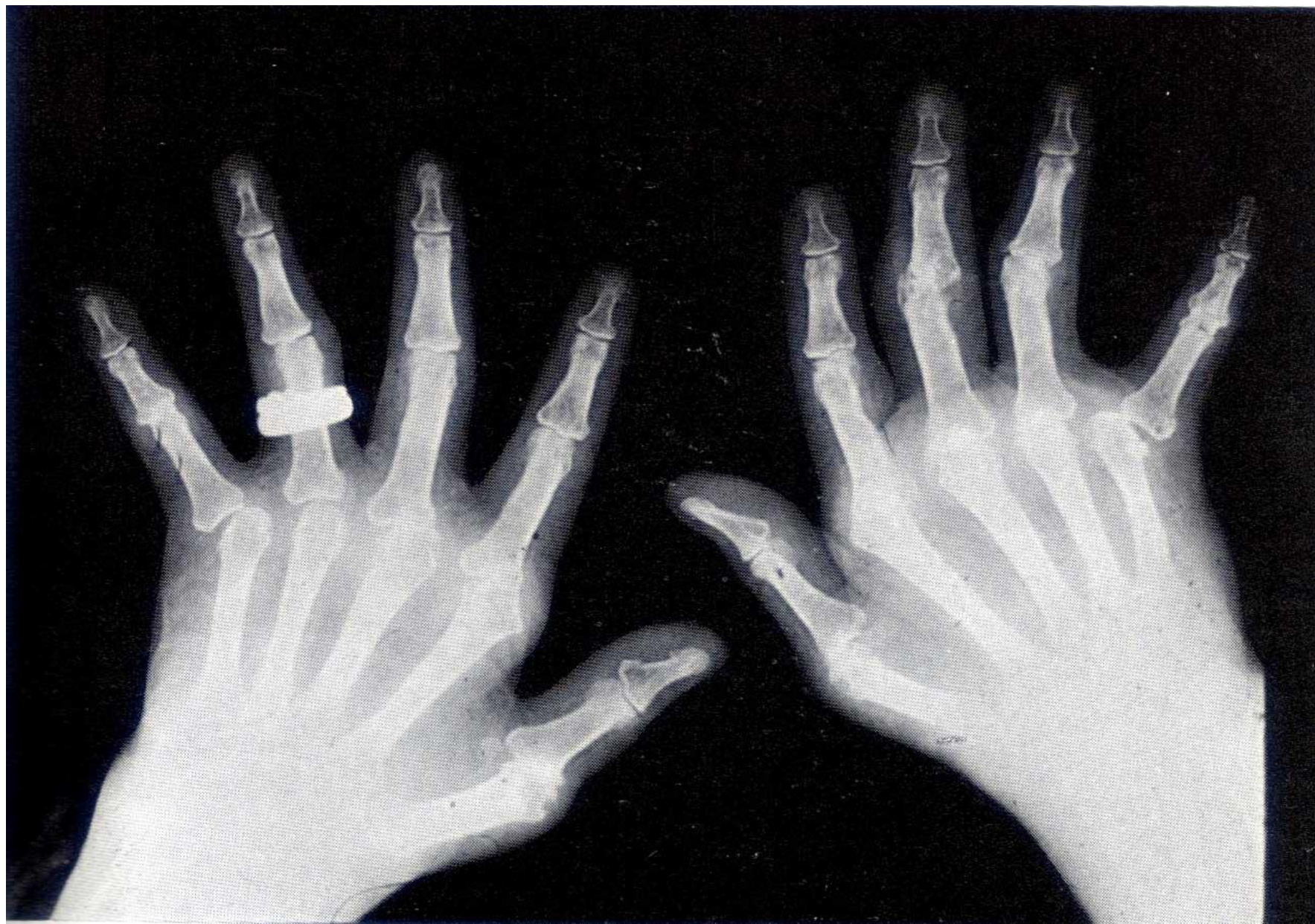
Current DAS 28	DAS 28: Difference to initial value		
	> 1,2	> 0,6 and ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2 Inactive	Good improvement	Moderate Improvement	No Improvement
> 3,2 ≤ 5,1 Moderate	Moderate Improvement	Moderate Improvement	No Improvement
> 5,1 Very active	Moderate Improvement	No Improvement	No Improvement



# RA Erosions









## **Диагностические критерии.**

- 1. Утренняя скованность больше 1 часа.**
- 2. Артрит трех и более суставных зон.**
- 3. Артрит суставов кисти.**
- 4. Симметричный артрит.**
- 5. Ревматоидные узелки.**



**6. Ревматоидный фактор в сыворотке крови.**

**7. Рентгенологические изменения.**

**Критерии 1-4 должны отмечаться не менее 6 недель. При наличии 4 из 7 можно диагностировать РА.**

**Диагностические критерии, предлагаемые EULAR/ACR**

Параметр	Балл
<b>1. Вовлечение суставов</b>	
1 средний или крупный сустав	0
2–10 средних или крупных суставов	1
1–3 малых сустава	2
4–10 малых сустава	3
> 10 суставов (хотя бы один малый)	5
<b>2. Серология</b>	
Негативны РФ и АЦЦП	0
РФ и/или АЦЦП в низких титрах	2
РФ и/или АЦЦА в высоких титрах	3
<b>3. Длительность симптомов</b>	
< 6 недель	0
> 6 недель	1
<b>4. Острофазовые показатели</b>	
Нормальные СОЭ и СРБ	0
Повышены СОЭ или СРБ	1

*Примечание: РФ — ревматоидный фактор, АЦЦА — антитела к циклическому цитрулинированному пептиду; при сумме баллов  $\geq 6$  диагноз РА определен.*

- **Учитывая наличие у больной 6 критериев РА, а именно:**

1. Утренняя скованность больше 1 часа.
2. Артрит трех и более суставных зон.
3. Артрит суставов кисти.
4. Симметричный артрит.
5. РФ
6. Рентгенологические изменения : эрозии, четкий остеопороз костей, подвывихи, частичный анкілоз,

**можно поставить диагноз:**

**Ревматоидный артрит, серопозитивный вариант, полиартрит, активная фаза, активность II ступеня, Ro ст.III, ФНС I.**

Учитывая наличие у больной 9 баллов:

Вовлечение более 10 суставов, в том числе, по меньшей мере одного большого, получает 5 баллов.

ревматоидный фактор (РФ) и а аутоантитела (anti-citrullinated protein antibody test, АСРА) результат резкоположительный любой из двух показателей начисляется 3 балла.

продолжительность 6 недель и более — 1 балл.:

**можно поставить диагноз:**

**Ревматоидный артрит, серопозитивный вариант, полиартрит, активная фаза, активность II ступеня, Ro ст.III, ФНС I.**

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РА**

### **I. Клинико - иммунологическая характеристика:**

#### **Серопозитивный РА:**

**полиартрит;**

**ревматоидный васкулит (дигитальный артериит, хронические язвы кожи, синдром Рейно);**

**ревматические узелки;**

**полинейропатия ;**

**ревматическая болезнь легких**

**Синдром Фелти.**

**Серонегативный ревматоидный артрит.**

**полиартрит;**

**синдром Стилла у взрослых.**

MODERATE

# UNIVERSAL PAIN ASSESSMENT TOOL

This pain assessment tool is intended to help patient care providers assess pain according to individual patient needs. Explain and use 0-10 Scale for patient self-assessment. Use the faces or behavioral observations to interpret expressed pain when patient cannot communicate his/her pain intensity.

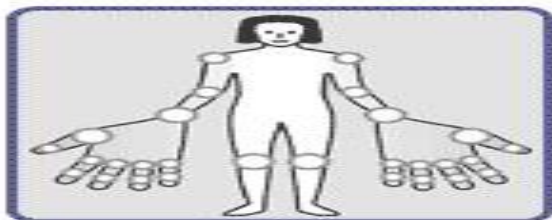
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Verbal Descriptor Scale	NO PAIN	MILD PAIN	MILD PAIN	MODERATE PAIN	MODERATE PAIN	MODERATE PAIN	MODERATE PAIN	SEVERE PAIN	SEVERE PAIN	SEVERE PAIN	WORST PAIN POSSIBLE
WONG-BAKER FACIAL GRIMACE SCALE											
ACTIVITY TOLERANCE SCALE	NO PAIN	CAN BE IGNORED	CAN BE IGNORED	INTERFERES WITH TASKS	INTERFERES WITH CONCENTRATION	INTERFERES WITH CONCENTRATION	INTERFERES WITH CONCENTRATION	INTERFERES WITH BASIC NEEDS	INTERFERES WITH BASIC NEEDS	INTERFERES WITH BASIC NEEDS	BEDREST REQUIRED
SPANISH	NADA DE DOLOR	UNPOQUITO DE DOLOR	UNPOQUITO DE DOLOR	UN DOLOR LEVE	DOLOR FUERTE	DOLOR FUERTE	DOLOR FUERTE	DOLOR DEMASIADO FUERTE	DOLOR DEMASIADO FUERTE	DOLOR DEMASIADO FUERTE	UN DOLOR INSOPORTABLE
TAGALOG	Walang Sakit	Konting Sakit	Konting Sakit	Katamtamang Sakit	Matinding Sakit	Matinding Sakit	Matinding Sakit	Pinaka-Matinding Sakit	Pinaka-Matinding Sakit	Pinaka-Matinding Sakit	Pinaka-Malalang Sakit
CHINESE	不痛	輕微	輕微	中度	嚴重	嚴重	嚴重	非常嚴重	非常嚴重	非常嚴重	最嚴重
KOREAN	통증 없음	약한 통증	약한 통증	보통 통증	심한 통증	심한 통증	심한 통증	아주 심한 통증	아주 심한 통증	아주 심한 통증	최악의 통증
PERSIAN (FARSI)	بدون درد	درد ملایم	درد ملایم	درد معتدل	درد شدید	درد شدید	درد شدید	درد بسیار شدید	درد بسیار شدید	درد بسیار شدید	بدترین درد ممکن
VIETNAMESE	Không Đau	Đau Nhẹ	Đau Nhẹ	Đau Vừa Phải	Đau Nặng	Đau Nặng	Đau Nặng	Đau Thật Nặng	Đau Thật Nặng	Đau Thật Nặng	Đau Đớn Tận Cùng
JAPANESE	痛みがない	少し痛い	少し痛い	いくらか痛い	かなり痛い	かなり痛い	かなり痛い	ひどく痛い	ひどく痛い	ひどく痛い	ものすごく痛い



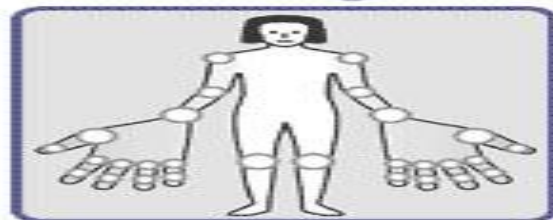
# Disease Activity Score (DAS 28)

## Joint Status - 28 Joint Count

Tenderness



Swelling



1 Joint Count TEN28  |  |  |  |      2 Joint Count SW28  |  |  |  |

3 ESR (after 1 hour in mm)  |  |  |  |

4 General Health or patient's global assessment of disease activity  
How active has your rheumatoid arthritis been during the last 7 days?\*



\*Please let patient assess this by drawing a vertical line.

Patient's assessment in mm  |  |  |  |

### Formulas for DAS 28 calculation

$$0,56 \times \sqrt{\text{① TEN28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{② SW28}} + 0,70 \times \ln(\text{③ ESR (after 1 hour in mm)}) + 0,014 \times (\text{④ Patient's assessment in mm}^2) = \text{DAS 28}$$

### Evaluation DAS 28

Current DAS 28		DAS 28: Difference to initial value		
		> 1,2	> 0,6 and ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2	Inactive	Good improvement	Moderate Improvement	No Improvement
> 3,2 ≤ 5,1	Moderate	Moderate Improvement	Moderate Improvement	No Improvement
> 5,1	Very active	Moderate Improvement	No Improvement	No Improvement



### **III. Рентгенологическая стадия за Штейнброкером.**

**I стадия – диффузное сужение межсуставной щели, околосуставной остеопороз;**

**II стадия – тоже + единичные эрозии;**

**III стадия – тоже + множественные эрозии и подвывихи;**

**IV стадия – тоже + анкилоз**

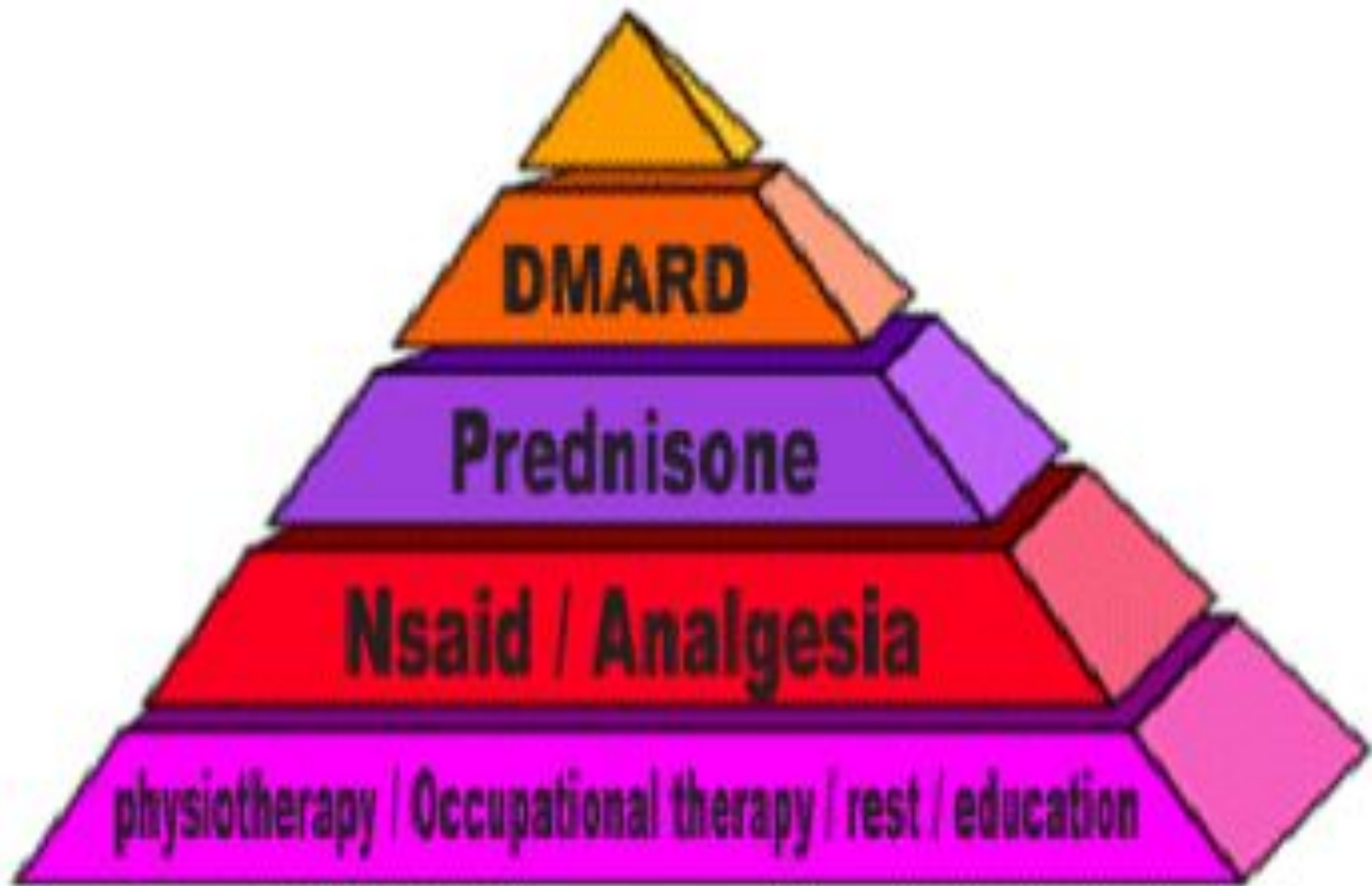


**УІ. Функциональная активность.**

**I степенъ –жизненно-важные манипуляции исполняются без труда;**


**II ступінь – з трудом;**

**III ступінь – з посторонней помощью.**





# К препаратам, которые считаются категорией БМП, относят:

- метотрексат;
  - препараты золота;
  - противомаларийные;
  - сульфасалазин;
  - Д-пенициламин;
  - азатиоприн;
  - циклоспорин
- 



# По эффективности они подразделяются на:

## - Наиболее эффективные:

- 1) метотрексат,
- 2) препараты золота для в/м введения,
- 3) сульфасалазин,
- 4) Д-пенициламид,
- 5) азатиоприн,
- 6) циклоспорин;
- 7) циклофосфамид

## - Умеренно эффективные: антималарийные

## - Слабо эффективные:

препараты золота для перорального употребления

# Патогенетическая терапия хронических воспалительных заболеваний суставов

## Метотрексат

Протокол лечения: метотрексат считают одним из наиболее эффективных среди БМП, используют дозировку по 7,5-20 мг/каждую неделю перорально, внутрь или парентерально.

Побочные эффекты: язвы ротовой полости, тошнота, депрессия костного мозга, цирроз печени, острые пневмонии.

Наблюдение: клинический анализ крови, АЛАТ, АсАТ и альбумины каждые 4-6 недель.

Патогенетическая терапия хронических воспалительных заболеваний суставов

## Сульфасалазин

Протокол лечения: применяют перорально дозой 1-3 г/сутки.

Побочные эффекты: тошнота, рвота, кожная сыпь, повышение активности печеночных ферментов, нейтропения, азооспермия (обратимая).

Наблюдение: ежемесячно в течении 3 месяцев, потом каждые 3 месяца - клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов и печеночные пробы.



# Патогенетическая терапия хронических воспалительных заболеваний суставов

## Циклофосфамид

**Протокол лечения:** используют дозой 0,5-1 г/м<sup>2</sup> ежемесячно или 100 мг/сутки ежедневно (200 мг/сутки через день до 1000 мг). Назначают в/в при высокой степени активности воспалительного процесса.

**Побочные эффекты:** лейкопения, протеинурия, геморрагический цистит.

**Наблюдение:** при ежемесячном введении - анализ крови и контроль протеинурии перед каждым введением, клинический анализ крови через 10-14 дней после введения. Необходимо поддерживать количество лейкоцитов не меньше 3000, если концентрация начинает падать, дозу уменьшают на 25 %.

# Методики использования ГКС:

- **интермиттирующее употребление перорально;**
- **употребление через день (при объединении лечебных программ НПВС и ГКС терапии, при снижении дозы)**

## Дозирование НПВП в зависимости от периода полувыведения

Препарат	Период полувыведения	Доза
<b>Короткий период (менее 6 часов)</b>		
Аспирин	0,25	2-4 г/сутки
Диклофенак	1,1	25-50 мг 2-3 раза в сутки или 75 мг 2 раза в сутки
Этодалак	3-6	200 мг 2-3 раза в сутки или 400 мг 2 раза в сутки
Фенюпрофен	2,5	200-600 мг 2-3 раза в сутки
Флурбипрофен	3,8	50-100 мг 2-3 раза в сутки
Ибупрофен	2,1	300-800 мг 2-3 раза в сутки
Индометацин	4,7	25-50 мг 3-4 раза в сутки, 50 мг 3 раза в сутки
<b>Длительный период (более 10 часов)</b>		
Напрксен	14	250-500 мг 2-3 раза в сутки
Пироксикам	57	10-20 мг 2-3 раза в сутки
Сулиндак	14	150-200 мг 2-3 раза в сутки
Фенилбутазон	68	100-400 мг 2-3 раза в сутки или 100 мг 3-4 раза в сутки
Набуметон	26	500-1000 мг 2-3 раза в сутки
Мелоксикам	26	15 мг 2-3 раза в сутки
Нимесулид	24	50-100 мг/сутки 2 или 3 раза в день



Рис. 2. Алгоритм иммунологической диагностики РА, основанный на повторном определении РФ, АЦЦП, анти-МЦВ, RA33 в динамике (по: E. Feist et al., 2007, с изменениями)

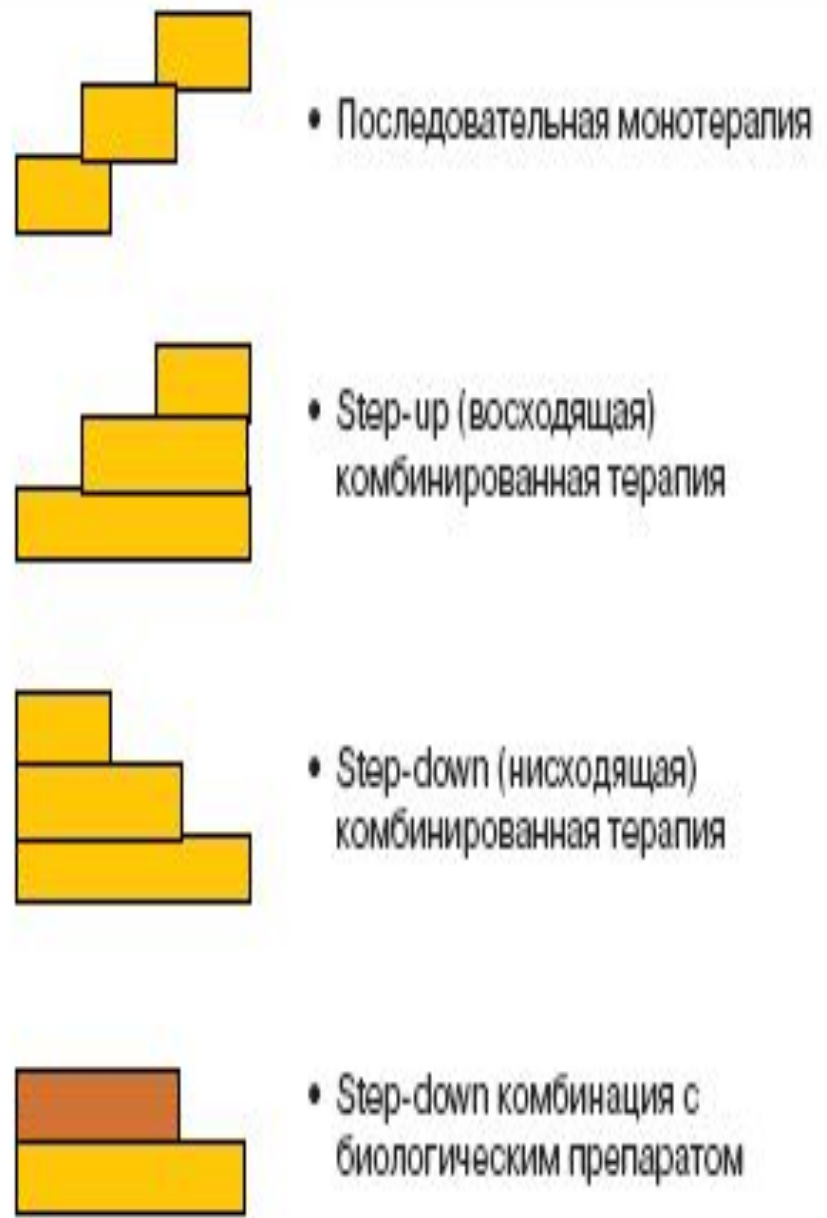


Рис. 3. Основные стратегии лечения раннего РА

**Таблица 3. «Базисные»  
противовоспалительные препараты – I**

<b>Препарат</b>	<b>Время развития эффекта</b>	<b>Общепринятая доза</b>
Гидроксихлорохин	2–6 мес	200 мг в день
Сульфасалазин	1–2 мес	1000 мг 2–3 раза в день
Метотрексат	1–2 мес	7,5–20 мг в неделю п/о или в/м
Лефлюномид	4–12 недель	10–20 мг в день
Азатиоприн	2–3 мес	50–150 мг в день
D–пеницилламин	3–6 мес	250–750 мг в день
Соли золота	3–6 мес	25–50 мг каждые 2–4 недели, в/м
	4–6 мес	3 мг 2 раза в день, п/о
Циклоспорин А	2–4 мес	2,5–4 мг/кг в день

**Таблица 4. «Базисные»  
противоревматические препараты – II**

<b>Препарат</b>	<b>Время развития эффекта</b>	<b>Общепринятая доза</b>
Инфликсимаб + метотрексат	От нескольких дней до 4 месяцев	3–10 мг/кг каждые 8 недель
Etanercept*	От нескольких дней до 12 недель	25 мг подкожно 2 раза в неделю
Адакинга*	От нескольких дней до 10 недель	100 мг подкожно 1 раз в день
Иммуноадсорбция с помощью белка А стафилококка*	3 месяца	Еженедельно 12 недель
Миноциклин*	1–3 месяца	100 мг 2 раза в день

\* Препараты не зарегистрированы в России

**Таблица 5. Мониторинг токсичности противовоспалительных препаратов при РА – I**

Препарат	Токсические реакции, требующие мониторинга	Базовое обследование	Клинический/инструментальный контроль	Лабораторный контроль
НПВП	ЖКТ (кровотечение, язвы)	Общий анализ крови, креатинин, трансаминазы	«Темный» стул, диспепсия, тошнота, рвота, отеки, одышка	Общий анализ крови, трансаминазы
Гидрохлорохин	Поражение сетчатки глаз	Офтальмологическое обследование	Изменение зрения, исследование полей зрения каждые 12 мес	Нет
Сульфасалазин	Миелосупрессия	Общий анализ крови, трансаминазы	Миелосупрессия, фотосенсибилизация, сыпь	Общий анализ крови каждые 2–4 нед первые 2 месяца, затем каждые 3 месяца
Метотрексат	Миелосупрессия, поражение печени (фиброз) и легких (инфильтраты, фиброз)	Общий анализ крови, креатинин, трансаминазы, рентгеноскопия грудной клетки	Миелосупрессия, одышка, тошнота, рвота, лимфаденопатия	Общий анализ крови, креатинин, трансаминазы каждый месяц первые 6 мес
Соли золота (в/м) D-пеницилламин	Миелосупрессия, протеинурия	Общий анализ крови, креатинин, трансаминазы	Миелосупрессия, отеки, сыпь	Общий анализ крови, мочи каждые 2 недели
Азатиоприн	Миелосупрессия, гепатотоксичность, лимфопролиферативные заболевания	Общий анализ крови, креатинин, трансаминазы	Миелосупрессия	Общий анализ крови каждые 2 недели, затем каждые 1–3 мес

- Раннее установление диагноза
- Базовое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с оценкой степени активности заболевания и повреждения суставов
- Определение прогноза

Начальное лечение:

- обучение пациента
- начало базисной терапии в течение 3 месяцев
- назначение НПВП
- по необходимости применение ГК локально или в низких дозах системно
- лечебная физкультура

Периодическая оценка активности заболевания и ответа на лечение

Адекватный ответ со снижением степени активности заболевания

Неадекватный ответ (сохраняющаяся степень активности после 3 месяцев лечения БП в максимальной дозе)

Заменить или добавить другие БП

Полное отсутствие эффекта

Частичный эффект

Другой БП

Комбинация других БП

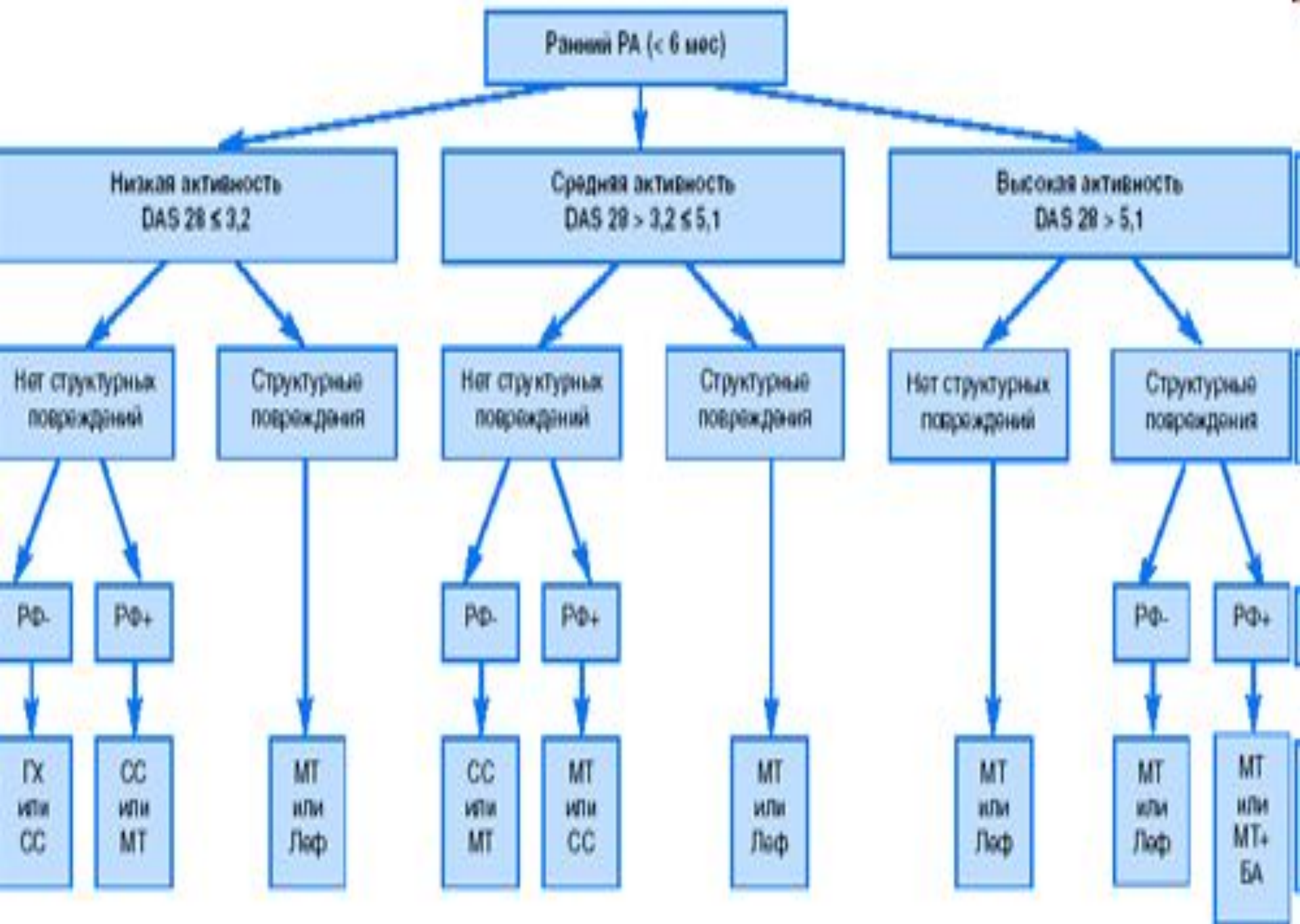
Добавить другие БП

Неэффективность многих БП

Тяжелые структурные повреждения суставов с выраженными нарушениями функции и/или болевым синдромом

Хирургическое лечение





# Признаки ремиссии

## отсутствие:

- 1) признаков воспалительной боли в суставах,
- 2) утренней скованности,
- 3) утомляемости,
- 4) синовита и припухлости суставов,
- 5) прогрессирования рентгенологических проявлений,
- 6) ускорения СОЭ, наличия СРБ. После чего дозу ГКС снижают медленно на протяжении продолжительного времени в зависимости от исходной (1/4 таблетки на неделю).

# Lateral with new prosthesis

