

УДК 616.72-002.77
ББК 55.5
Б 44

Беляева И. Б., Мазуров В. И., Трофимова Т. Н. Ранний ревматоидный артрит: принципы диагностики и лечения. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2007. — 104 с., 19 ил.

Авторы:

И. Б. Беляева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии № 1 им. Э. Э. Эйхвальда с курсом ревматологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

В. И. Мазуров — член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой терапии № 1 им. Э. Э. Эйхвальда с курсом ревматологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

Т. Н. Трофимова — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой рентгенологии с курсом детской рентгенологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

Рецензенты:

А. Н. Богданов — начальник кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор.

В. И. Трофимов — заведующий кафедрой госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор.

ISBN 978-5-98037-104-3

В пособии описаны этиология, патогенез, клинические проявления и дифференциальная диагностика раннего ревматоидного артрита. Рассмотрены инновационные методы иммунологической и лучевой диагностики данного заболевания. Представлен алгоритм диагностики раннего ревматоидного артрита. Подробно освещены современные возможности его медикаментозного лечения, включающие применение методов актуальной терапии, средств базисного лечения, варианты пульс-терапии, а также возможности интенсификации лечения с использованием биологических агентов.

Пособие предназначено для терапевтов, врачей общей практики (семейных врачей), ревматологов, врачей лучевой диагностики и студентов медицинских вузов.

© Коллектив авторов, 2007 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Условные сокращения	5
Введение	7
Этиология	8
Патогенез	10
Клиническая картина	13
Диагностика	19
Лабораторная диагностика	19
Иммунологическая диагностика	20
Исследование синовиальной жидкости	24
Лучевая диагностика	25
А.К. Карпенко, Ю.В. Автушенко	25
Рентгенография	25
Рентгенологические методы оценки стадии ревматоидного артрита	30
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия	33
Ультразвуковая диагностика	35
Ультразвуковая семиотика раннего ревматоидного артрита	40
Магнитно-резонансная томография	44
Рекомендуемый протокол МРТ-исследования при раннем ревматоидном артрите	45
МРТ-семиотика раннего ревматоидного артрита	47
Артроскопия	56
Алгоритм диагностики раннего ревматоидного артрита ..	56

Варианты течения раннего ревматоидного артрита	61
Прогноз течения	62
Дифференциальная диагностика	62
Лечение больных с ранним ревматоидным артритом	65
Диетотерапия	65
Медикаментозная терапия	67
Комбинированная терапия	86
Методы экстракорпоральной детоксикации	87
Дополнительная терапия	87
Хирургическое лечение	87
Рекомендации по ведению больных с ранним ревматоидным артритом	87
Заключение	89
Литература	90
Приложение 1. Терминологический словарь	94
Приложение 2. Примеры клинического диагноза	97
Приложение 3. Тестовые задания	98

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АКА	— антикератиновые антитела
АПК	— антигенпрезентирующая клетка
АПФ	— антиперинуклеарный фактор
АФА	— антифилагтриновые аутоантитела
АЦЦП	— антитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду
БПВП	— базисные противовоспалительные препараты
ГКС	— глюкокортикостероиды
ГМ-КСФ	— гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор
ЛФК	— лечебная физическая культура
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НА	— недифференцированный артрит
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ПМФС	— проксимальные межфаланговые суставы
ПФС	— пястно-фаланговые суставы
РА	— ревматоидный артрит
РГ	— рентгенография
рРА	— ранний ревматоидный артрит
РУ	— ревматоидные узелки
РФ	— ревматоидный фактор
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СРБ	— С-реактивный белок
Тх	— тромбосан

Иммунологическая диагностика

Основным иммунологическим маркером РА являются ревматоидные факторы (РФ). РФ представляют собой аутоантитела класса IgM, а также IgG, IgA, IgE и IgD изотипов, реагирующих с Fc фрагментом IgG. Для определения РФ используются реакции латекс-агглютинации (проба положительна при титре 1 : 40 и выше), Ваале — Розе (1 : 32 и выше). В обеих реакциях определяется РФ, относящийся к классу IgM, имеющий при РА ведущее значение. Для диагностики всех изотипов РФ используется иммуноферментный метод при значениях более 20 ЕД/мл.

При длительно текущем РА РФ обладает достаточно высокой чувствительностью и определяется у 60 — 80% больных РА. Однако при рРА, по нашим данным, РФ обнаруживается лишь у 48% больных, что значительно снижает его диагностическое значение в начале заболевания. Кроме низкой встречаемости РФ в дебюте заболевания, очевидным недостатком РФ в качестве маркера РА является его сравнительно низкая специфичность, которая не превышает 60%. Высокие уровни РФ часто встречаются при синдроме Шегрена, гранулематозе Вегенера, СКВ, криоглобулинемиях, реже при многих других аутоиммунных заболеваниях, а также хронических инфекциях, в частности подостром септическом эндокардите, туберкулезе, вирусном гепатите С, онкологических заболеваниях. Кроме того, РФ может определяться в сыворотке здоровых лиц среднего возраста с частотой около 3% и увеличиваться до 10 — 15% у людей старше 65 лет.

Таким образом, выявление положительных титров РФ в сыворотке крови пациентов с суставным синдромом не является строго специфичным для дебюта РА и требует дальнейшего проведения дифференциальной диагностики с другими нозологическими формами.

Кроме РФ, встречающихся в сыворотке крови у больных с рРА, высокой специфичностью обладают антифилагриновые аутоантитела (АФА). В настоящее время, в состав семейства АФА входят 5 видов аутоантител, но для клини-

ческого применения наиболее широко используются лишь три из них: антикератиновые антитела (АКА), антиперинуклеарный фактор (АПФ) и антитела к циклическому цитруллин-содержащему пептиду (АЦЦП). АФА связываются с антигенными мишенями, содержащими аминокислоту цитруллин. К их мишеням относится филаггрин, виментин, Sa-антиген. В качестве основного индуктора АФА рассматриваются б- и в-цепи дезиминированного фибрина, которые накапливаются в воспаленной синови. Присутствие цитруллинированных белков характерно для воспалительного синовита при РА, где они выступают в качестве основной мишени АФА.

Для выявления АКА и АПФ применяется метод непрямой иммунофлюоресценции с использованием тканей крысы и эпителиальных клеток щеки здорового донора в качестве субстрата. Линейная флюоресценция многослойного эпителия пищевода при разведении сыворотки 1 : 10 рассматривается в качестве положительного результата выявления АКА (рис. 1).

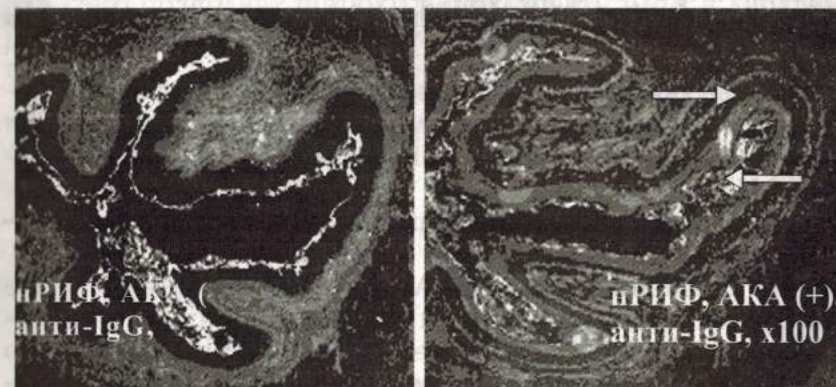


Рис. 1. Антикератиновые антитела на пищеводе крысы: а) сыворотка крови здорового донора не обладает специфическим окрашиванием *stratum corneum* эпителия пищевода крысы; б) линейное окрашивание ороговевающего эпителия сывороткой крови больного с ревматоидным артритом, содержащей антикератиновые антитела (стрелки) (из архива С. В. Лапина)

В качестве положительного результата выявления АПФ рассматривалась флюоресценция округлых кератогиалиновых гранул, расположенных вокруг ядра клетки, подкрашенного йодидом пропидия при окрашивании гранул не менее чем в 10% клеток (рис. 2).

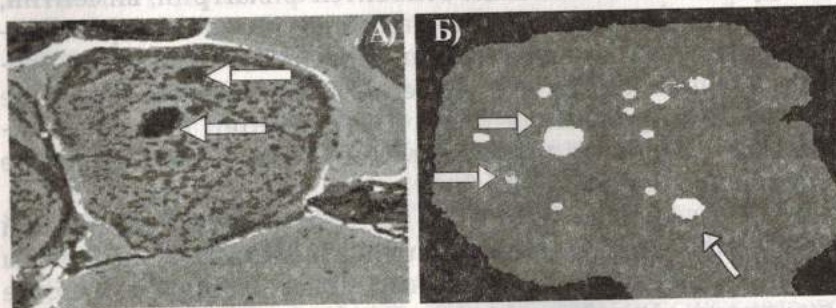


Рис. 2. Антиперинуклеарный фактор в клетках буккального эпителия: а) окраска эпителиоцита гематоксилином и эозином, ув. 400. Гранулы указаны стрелками; б) окраска гранул антиперинуклеарным фактором при непрямой иммунофлюоресценции, разведение сыворотки 1:10, анти-IgG, ув. 400. Гранулы указаны белыми стрелками, ядра клеток докрашены йодидом пропидия (желтые стрелки) (из архива С. В. Лапина)

Для выявления АЦЦП используется метод иммуноферментного анализа. Положительным результатом выявления антител считается концентрация АЦЦП в сыворотке больше 5 U/мл.

Диагностические характеристики определения аутоантител при рРА представлены в табл. 2.

По сравнению с РФ, для АКА и АПФ характерна более высокая специфичность, при чувствительности, не превышающей 47–55%. АПФ менее специфичен по сравнению с АКА и встречается при других ревматологических заболеваниях. Наибольшей чувствительностью (63,46%) и специфичностью (98,83%), по сравнению с другими аутоантителами, при рРА обладают АЦЦП. По нашим данным, у больных с НА с трансформацией в РА в течение 12 месяцев наблюдения АЦЦП выявлялись с частотой 45,5%, при их отсутствии у больных без трансформации в РА (рис. 3).

Таблица 2
Диагностические характеристики определения аутоантител при раннем ревматоидном артрите (%) (собственные данные)

Диагностические характеристики	РФ	АКА	АПФ	АЦЦП
Чувствительность	48,8	47,52	55,45	63,46
Специфичность	86,7	97,73	97,73	98,83
Положительная прогностическая величина	87,9	97,96	98,25	99,21
Отрицательная прогностическая величина	48,33	44,79	48,86	62,75
Диагностическая точность	66,49	62,76	68,28	77,38

АФА встречаются у пациентов с серонегативным клинико-иммунологическим вариантом по РФ рРА. По нашим данным частота выявления АКА, АПФ и АЦЦП при серонегативном по РФ варианту рРА составляет 17%, 24% и 37%. Это позволяет широко использовать АФА в дифференциальной диагностике суставного синдрома неясного генеза.

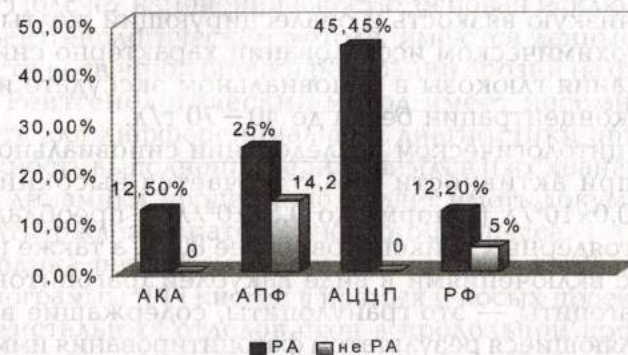


Рис. 3. Частота определения аутоантител у больных с недифференцированным артритом при трансформации и без трансформации в ранний ревматоидный артрит через 12 месяцев наблюдения

рРА, имеющих определенные преимущества исследования для лучшей визуализации структур, поражаемых при РА:

- корональная плоскость для оценки костей и синовиальных нарушений (лучше в сочетании с аксиальными срезами);

- сагиттальная плоскость — для оценки нарушения соотношений лучезапястного и пястно-фаланговых суставов;

- аксиальная плоскость — для оценки изменений сухожилий и областей связочных прикреплений.

Роль МРТ с контрастным усилением изображений

Внутривенное контрастирование для диагностики РА используется с конца 1980-х годов. Наиболее часто это — gadopentetate dimeglumine (gadolinium DTPA), но применяются и другие контрастные вещества, такие как gadoterate, gadoteridol, gadodiamide и gadobenate. Цель хелатов гадолиния — сокращение времени T1-релаксации в воспаленных тканях по сравнению с нормальными, что приводит к повышению интенсивности сигнала на T1-ВИ.

Для контрастного усиления МРТ-изображений традиционно применяют внутривенное введение препаратов гадолиния в дозе 0,2 ммоль/кг массы тела пациента. При исследовании костно-мышечной системы общепринятыми постконтрастными изображениями являются трехплоскостные T1-ВИ с подавлением сигнала от жира или STIR.

МРТ с контрастным усилением изображений имеет четкие показания:

- достоверная регистрация активности артрита, синовиита;

- необходимость прогнозирования участков локализации и будущего формирования эрозий;

- дифференциальная диагностика активного и неактивного паннуса;

- регистрация эрозий и определения активного воспаления в пределах эрозий;

- регистрация участков воспалительных изменений костного мозга (отек костного мозга, ревматоидный остеит).

МРТ-семиотика раннего ревматоидного артрита

Выпот в полости суставов появляется на ранних стадиях РА и обычно связан с острым воспалением или обострением процесса. При МРТ важно использовать импульсные последовательности, которые помогают надежно отделить синовиальную ткань от выпота. Выпот имеет гиперинтенсивный яркий сигнал на T2-ВИ и гипоинтенсивный сигнал на T1-ВИ, что позволяет выявить его во всех практически пораженных суставах (рис. 13).

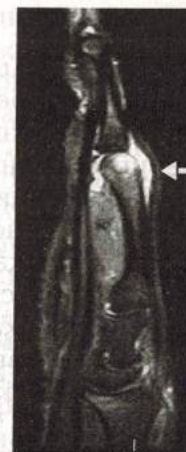


Рис. 13. Магнитно-резонансная томограмма (SAG PD FAT SAT). Больной А., 23 года, длительность ревматоидного артрита 2 мес. Гиперинтенсивный выпот в полости 3 пястно-фалангового сустава

Учитывая то, что препараты гадолиния при внутривенном контрастировании могут диффундировать в синовиальную жидкость уже менее чем через 5 мин, выравнивая интенсивность сигнала между синовией и выпотом, более информативными будут изображения, полученные вскоре после внутривенного введения контрастного вещества.

Синовиты отображаются на МР-томограммах как утолщение и признаки воспалительной гипертрофии синовиальных оболочек при контрастном усилении (рис. 14).

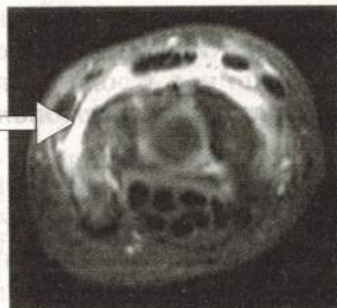


Рис. 14. Магнитно-резонансная томограмма. Больная А., 34 года, длительность ревматоидного артрита 2 мес. Постконтрастное АХ T1 FAT SAT ВИ. Усиление сигнала от утолщенной синовиальной оболочки лучезапястного сустава

Нормальная неизмененная синовиальная оболочка не накапливает либо слабо накапливает контрастное вещество и по толщине не достигает 2 мм. Отек воспаленной синовиальной мембраны имеет яркий гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ, и зачастую его сложно дифференцировать на T2-ВИ с патологическим внутрисуставным синовиальным выпотом. Утолщенная синовиальная оболочка имеет пониженный сигнал на бесконтрастных T1-ВИ и средний или повышенный сигнал на T2-ВИ, интенсивно накапливает препараты гадолиния. Ранние стадии синовита выглядят на постконтрастных T1-ВИ с подавлением жира как около-суставное контрастное усиление лучезапястного, межзапястных, запястно-пястных и проксимальных пястно-фаланговых суставов.

При рРА контрастное усиление синовиальных оболочек обычно яркое и локально или диффузно вовлекает в процесс суставы. Наиболее часто утолщение синовиальной оболочки при рРА отмечается в лучезапястном суставе. Наилучшими МРТ плоскостями сканирования для отображения таких изменений являются коронарные срезы через область шиловидного отростка лучевой и ладьевидной костей, обязательно через плоскость трехгранной кости, как зон, где раньше всего можно выявить проявления си-

новита. На МРТ-изображениях в аксиальной плоскости утолщение синовиальных оболочек лучше визуализируется вдоль тыльной и ладонной поверхностей проксимального ряда костей запястья. Также часто поражается дистальный лучелоктевой сустав, в таком случае для исследования наиболее подходят аксиальные и коронарные плоскости сканирования. Трудным для оценки является утолщение синовиальных оболочек межзапястных и 2–5 запястно-пястных суставов.

Многочисленные исследования МРТ-визуализации ранних изменений при РА показали, что синовит предшествует отеку кости, за которым следуют эрозии. Также было доказано, что если нет синовита — не будет эрозий. Представлены данные о том, что существует корреляция между количеством исходных синовиальных изменений на МРТ и объемом поражения через 12 месяцев. Более того, если синовит адекватно подавлен, через 3 месяца на МРТ можно увидеть уменьшение костного отека и отсутствие новых участков поражения кости.

Следует отметить, что существуют ситуации, когда у пациентов при выявлении на МРТ синовиальной гипертрофии клинически отчетливо не отмечается отек мягких тканей. Такая ситуация субклинического синовита является плохим прогностическим признаком, наличие которого объясняет причину описанных случаев рентгенологического прогрессирования болезни, несмотря на достижение клинической ремиссии.

В настоящее время разрабатываются балльные критерии синовиальных нарушений, методики постоянно видоизменяются в связи с активным изучением роли МРТ в диагностике РА.

Теносиновиты отмечаются более чем у половины пациентов с РА. Чаще всего ранние воспалительные изменения характерны для сухожилия локтевого разгибателя запястья, которые связывают с причиной раннего формирования эрозий в шиловидном отростке локтевой кости. Аксиальные сканы являются наиболее информативными для оценки изменений в сухожилиях.

нервной системы, развитием цитопении, наличием LE-клеток и антинуклеарных антител в высоких титрах, а также отсутствием эрозивных изменений в суставах даже при длительном течении заболевания.

Артрит при острой ревматической лихорадке развивается преимущественно в детском и молодом возрасте через 2–4 недели после перенесенной стрептококковой инфекции и характеризуется полностью обратимым мигрирующим поражением крупных суставов. В большие диагностические критерии ревматической лихорадки, помимо острого артрита, входят кардит, малая хорея, кольцевидная эритема и ревматические узелки. Важно установить наличие предшествующей стрептококковой инфекции с помощью бактериологических (мазок из зева на β -гемолитический стрептококк группы А) и иммунологических (повышение титров антистрептолизина-О и антистрептокиназы в сыворотке крови).

Вирусные артриты. Некоторые вирусные инфекции могут сопровождаться картиной полиартрита. Помимо эпидемиологических данных, для их правильной диагностики имеет значение полная обратная динамика развития суставного синдрома в течение нескольких дней или недель, сопутствующая лихорадка и кожные сыпи. Наиболее часто картина полиартрита развивается на фоне краснухи и инфекции парвовирусом В19.

Подагрический артрит возникает преимущественно у мужчин в возрасте 40–50 лет. В дебюте характерен артрит I пальцев стоп, длящийся от нескольких дней до двух недель с полной обратной динамикой его развития. Диагноз подтверждается высоким уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови, наличием тофусов, обнаружением в синовиальной жидкости кристаллов мочевой кислоты, а также дефектами костной ткани в эпифизах пальцев стоп по типу «пробойников» при рентгенологическом обследовании.

Псориатический артрит легко диагностировать при его сочетании с кожным псориазом. Для него характерны артриты дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп,

одновременное воспаление всех трех суставов хотя бы одного пальца рук (осевое поражение); диффузный отек хотя бы одного пальца рук или ног в виде «сардельки» (дактилит); частое развитие симптомов сакроилеита и спондилоартрита; отсутствие РФ; асимметричность поражений, эрозии дистальных межфаланговых суставов и остеолиз при рентгенологическом обследовании.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С РАННИМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Целями лечения при рРА являются:

- достижение клинической ремиссии или как минимум низкой степени активности болезни;
- торможение прогрессирования структурных изменений в суставах;
- улучшение качества жизни больных, сохранение трудоспособности.

Диетотерапия

В рекомендации по диетическому питанию больных с рРА должно входить употребление молочно-растительной, вегетарианской диеты и диеты с низкой энергетической ценностью. Рекомендуется разгрузочно-диетическая терапия, приводящая к снижению клинко-лабораторной активности. Накопленный опыт зарубежных и отечественных ученых в области диетической терапии позволил сформировать основные требования, предъявляемые к лечебному питанию больных с РА:

- 1) полное обеспечение потребностей организма больного в пищевых веществах и энергии;
- 2) включение в рацион физиологической квоты белка со сбалансированным аминокислотным составом;
- 3) сокращение углеводной части рациона путем снижения количества легкоусвояемых и рафинированных углеводов;

- 4) уменьшение общего количества жира в диете за счет животного жира (соотношение животного и растительного жира — 1,2 : 1);
- 5) обеспечение поступления в организм с пищей адекватного количества витаминов, особенно антиоксидантов (витамины С и Е);
- 6) включение в диету специализированных продуктов (белковый и противоанемический компоненты);
- 7) уменьшение потребления поваренной соли;
- 8) максимальное удаление экстрактивных веществ;
- 9) обеспечение частого и дробного питания (прием пищи не менее 5–6 раз в день).

В основу диетической терапии положен метаболический принцип, базирующийся на концепции сбалансированного питания, т. е. на правиле соответствия химической структуры пищи ферментным констелляциям организма, измененного болезнью. Примерная дневная диета больных с рРА, разработанная Л. Н. Денисовым и А. Шарафетдиновым (2003), представлена в табл. 8.

Таблица 8

Диетическое питание при раннем ревматоидном артрите

Летний вариант	Зимний вариант
1	2
Первый завтрак — 8 часов	
Салат из свежих помидоров и огурцов	Салат из квашеной капусты домашнего приготовления с малым содержанием соли
Омлет белковый паровой из двух яиц	Мясо отварное — 60 г
Каша гречневая на воде с растительным маслом — 250 г	Каша овсяная на воде с растительным маслом — 250 г
Кофейный напиток — 1 стакан	Кофейный напиток — 1 стакан
Второй завтрак — 11 часов	
Яблоко свежее, ягоды — 100 г	Яблоко свежее — 100 г

Продолжение табл. 8

1	2
Обед — 14 часов	
Суп овощной вегетарианской — 250 г	Суп перловый вегетарианский — 250 г
Мясо отварное — 60 г	Мясо кури отварное — 100 г
Кабачки тушеные — 150 г	Рис отварной с растительным маслом — 150 г
Компот из фруктов без сахара — 200 г (можно с ксилитом — 15 г)	Компот из сухофруктов без сахара — 200 г (можно с ксилитом — 15 г)
Полдник — 17 часов	
Салат фруктовый, несладкий — 200 г (или фрукты, ягоды)	Чернослив размоченный — 50 г
Сухарики из дневной нормы	Отвар шиповника без сахара — 200 г (можно с ксилитом — 15 г)
Ужин — 19 часов	
Рыба отварная — 100 г	Пудинг из обезжиренного творога паровой — 100 г
Картофель отварной с растительным маслом — 150 г	Каша гречневая на воде с растительным маслом — 150 г
Чай — 1 стакан	Чай — 1 стакан
На ночь	
Кефир — 1 стакан	Кефир — 1 стакан
На весь день	
Хлеб пшеничный белый — 150 г	Хлеб пшеничный белый — 150 г
Хлеб ржаной — 100 г	Хлеб ржаной — 100 г
Сахар — 30 г	Сахар — 30 г

Медикаментозная терапия

Главным в лечении рРА считается медикаментозная терапия. Именно медикаментозные методы являются патогенетическими и могут контролировать течение заболевания. Остальные методы рассматриваются как дополнительные и симптоматические (физиотерапия, ЛФК и др.) либо кор-