

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

В настоящее время проблема костно-мышечной патологии находится в центре внимания всей мировой научной общественности. Ревматоидный артрит – наиболее частое воспалительное заболевание суставов. Хроническая боль, прогрессирование деструкции суставов и нарушение функции опорно-двигательного аппарата приводят к ухудшению качества жизни и ранней инвалидизации больных. В статье представлен современный алгоритм диагностики раннего ревматоидного артрита, освещены основные подходы к лечению заболевания.

Ключевые слова: ранний ревматоидный артрит, диагностика, лечение

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание соединительной ткани, при котором поражаются преимущественно периферические суставы с развитием в них эрозивно-деструктивных изменений. Воспаление при РА затрагивает синовиальную оболочку сустава, приводя к гиперплазии синовиальной ткани, разрушающей суставные хрящи и подлежащую субхондральную кость.

По современным представлениям, в основе развития РА лежит генерализованный дефект иммунорегуляторных механизмов, определяющих развитие клеточных и гуморальных реакций. Это приводит к хроническому, прогрессирующему воспалению, затрагивающему не только суставы, но и различные органы и системы.

Для РА характерна патологическая активация системы иммунитета с преобладанием иммунного ответа Т-хелперов 1 типа (Th1), нарушением баланса между синтезом провоспалительных цитокинов макрофагальной природы (фактора некроза опухоли α [ФНО- α], хемокинов, интерлейкина-1 [ИЛ-1]) и противовоспалительных (ИЛ-10 и др.) [1, 2]. В то же время существенную роль в индукции и прогрессировании РА играют цитокины Th2, а также ИЛ-6, неконтролируемый синтез которых лежит в основе гиперпродукции органо-неспецифических аутоантител, циркулирующих иммунных комплексов. Образование комплексов «антиген – антитело» ведет к активации системы комплемента, продукты которой («мембранно-атакующий» комплекс C5-9 и анафилотоксины C3a и C5a) обладают выраженным провоспалительным и цитотоксическим потенциалом. Фундаментальное значение в патогенезе РА имеют дефекты апоптоза иммунокомпетентных клеток, нарушения нормальных механизмов клиренса апоптотических клеток и иммунных комплексов из кровяного русла.

Доказано, что именно первые годы болезни являются решающими в развитии и прогрессировании патологического процесса. Наибольшее нарастание рентгенологических изменений в суставах наблюдается именно в течение первых 2 лет болезни, что коррелирует с неблагоприятным прогно-

зом заболевания [3]. В связи с этим рекомендуется активно проводить диагностические и лечебные мероприятия на ранней стадии РА.

Ранний РА – условно выделенная клинко-патогенетическая стадия заболевания с длительностью активного синовиита до 1 года. В зарубежной литературе также выделяют очень ранний РА («very early RA») – при длительности болезни менее 3 месяцев и поздний ранний РА («late early RA») – от 6 до 12 месяцев течения. Ранний РА характеризуется преобладанием экссудативных изменений в пораженных суставах, частым атипичным течением и хорошим ответом на лечение. Обратимость патологических изменений и ответ на лечение существенно выше ввиду не окончательно сложившихся аутоиммунных механизмов и отсутствия паннуса – морфологической основы суставной деструкции.

Клинические стадии РА представлены в *таблице 1*.

Таблица 1. Клинические стадии РА

- очень ранняя стадия: длительность болезни < 6 месяцев;
- ранняя стадия: длительность болезни 6 месяцев – 1 год;
- развернутая стадия: длительность болезни;
- > 1 года при наличии типичной симптоматики РА;
- поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более в сочетании с выраженной деструкцией мелких (III–IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов

Ранний РА может дебютировать как «недифференцированный артрит», т.е. артрит, не соответствующий классификационным критериям РА и других ревматических заболеваний. Клинические варианты недифференцированного артрита представлены [4]: олигоартритом крупных суставов, асимметричным артритом суставов кистей, серонегативным по РФ олигоартритом суставов кистей, мигрирующим нестойким полиартритом.

До настоящего времени для диагностики РА активно использовались критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) пересмотра 1987 г., которые обладают достаточно высокой чувствительностью (91–94%) и специфичностью (89%) на развернутой стадии заболевания [5]. Однако при раннем РА они недостаточно информативны. Так, по результатам

Таблица 2. Классификационные критерии RAACR/EULAR, 2010 [8]

Критерии	Баллы
А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании) (0–5 баллов)	
1 крупный сустав	0
2–10 крупных суставов	1
1–3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	2
4–10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
> 10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
В. Тесты на РФ и АЦЦП (0–3 балла, требуется как минимум 1 тест)	
Отрицательны	0
Слабопозитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более чем в 3 раза)	2
Высокопозитивны для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы)	3
С. Острофазовые показатели (0–1 балл, требуется как минимум 1 тест)	
Нормальные значения СОЭ и СРБ	0
Повышение СОЭ или уровня СРБ	1
Д. Длительность синовита (0–1 балл)	
< 6 недель	0
≥ 6 недель	1

Диагноз РА может быть установлен при общей сумме не менее 6 баллов.

исследования, проведенного на нашей кафедре, чувствительность критериев ACR при длительности заболевания до 3 месяцев составляет 44,8%, до 6 месяцев – 57,03%, до 12 месяцев – 65,1% [6]. В 2010 г. ACR совместно с экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) были представлены новые классификационные критерии РА (табл. 2) с более высокой чувствительностью на ранней стадии заболевания, а также с учетом нового серологического маркера – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [7].

Пациенты с «недифференцированным артритом» требуют динамического наблюдения и проведения тщательного дифференциального диагностического поиска. Важным иммунологическим маркером раннего РА являются АЦЦП, особенно при серонегативном по ревматоидному фактору (РФ) заболеванию. Как известно, РФ имеет низкую чувствительность в дебюте заболевания. Серопозитивность по АЦЦП является фактором риска развития эрозивных изменений в суставах и указывает на возможное неблагоприятное течение РА.

Первым пунктом рекомендаций является своевременное выявление и направление больных к ревматологу с подозрением на ранний РА. Для этой цели может быть использован *диагностический алгоритм скрининга пациентов*, предложенный еще в 2002 г. группой авторитетных ревматологов. Emery et al. выделили признаки, вызывающие подозрение на ранний ревматоидный артрит: наличие более трех воспаленных суставов, поражение пястно-фаланговых/плюснефаланговых (ПФ/ПлФ) суставов – положительный тест «сжатия», а также продолжительность утренней скованности [9].

В случае субклинического синовита и при отсутствии изменений на рентгенограммах возможно дополнительное

назначение *ультразвукового доплеровского сканирования (УЗИ) суставов или магнитно-резонансной томографии (МРТ)*. Данные методы обладают более высокой чувствительностью в выявлении признаков синовита и эрозий костной ткани, чем рентгенография. Недостатками УЗИ суставов являются диагностические сложности при исследовании мелких суставов кистей и стоп, также затруднена количественная оценка эрозий. МРТ суставов позволяет наиболее точно оценить не только эрозивные, но и преэрозивные (отек костного мозга, ревматоидный остеит) изменения костной ткани.

Учитывая основные звенья патогенеза заболевания, главными целями лечения РА являются подавление симптомов артрита и внесуставных проявлений, предотвращение костной деструкции и деформации суставов, сохранение качества жизни и достижение ремиссии заболевания. В случае назначения активного лечения на очень ранней стадии (до 3 месяцев) достичь ремиссии удастся у 47% больных через 6 месяцев и у 58,1% больных через 12 месяцев [10]. Таким образом, ранняя стадия РА является наиболее сложной для диагностики и стратегически важной для лечения.

Современные принципы терапии РА сводятся к достижению ремиссии (DAS28 < 2,6) или как минимум снижению активности заболевания (DAS28 < 3,2), ранней активной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) в дебюте болезни, тщательному контролю («tight-контроль») изменений активности заболевания и коррекции терапии не реже чем 1 раз в 3 месяца [11]. Общепризнанным методом оценки активности РА является расчет индекса DAS28, который можно автоматически произвести на сайте www.das-score.nl. Для больных с высокой и умеренной активностью он должен проводиться ежемесячно.

При выборе терапии РА необходимо учитывать:

- стадию заболевания (ранняя, развернутая, поздняя);
- активность воспаления;
- наличие факторов неблагоприятного прогноза;
- коморбидность.

Главным в лечении РА является раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Согласно рекомендациям EULAR (2010), как только больному устанавливается диагноз РА, ему сразу должно быть назначено лечение синтетическим БПВП.

БПВП необходимо назначать не позднее 3 месяцев от начала РА с быстрой эскалацией дозы для достижения оптимального эффекта (DAS < 2,4) и последующей заменой препарата в течение 2–4 месяцев при его неэффективности. Терапию БПВП следует продолжать даже при снижении активности заболевания и достижении ремиссии.

Метотрексат должен быть частью первой стратегической схемы лечения у больных активным РА. В случае противопоказаний к назначению метотрексата (или его непереносимости) следующие БПВП должны обсуждаться в качестве (первой) стратегии лечения: сульфасалазин, лефлуномид и соли золота (инъекции).

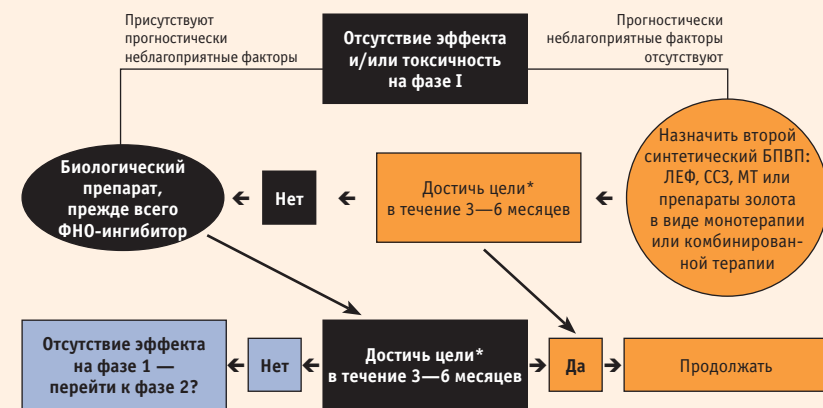
Больным, ранее не получавшим БПВП, рекомендуется проведение монотерапии БПВП.

Рисунок 1. Алгоритм лечения РА

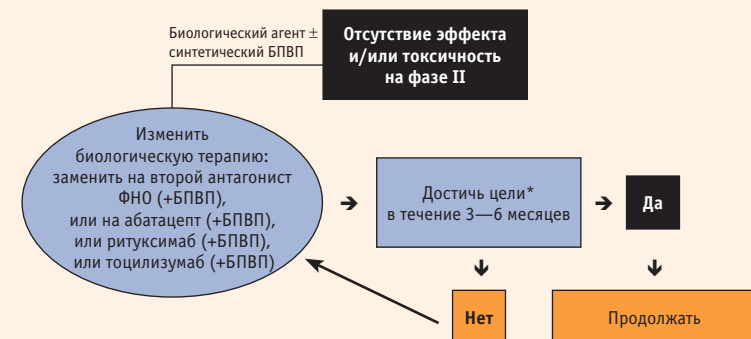
А. ФАЗА I



Б. ФАЗА II



В. ФАЗА III



ЛЕФ — лефлуномид
МТ — метотрексат
ССЗ — сульфасалазин

К БПВП первого ряда отнесены метотрексат, лефлуномид и сульфасалазин. Доказана их эффективность в отношении предотвращения деструктивных изменений суставов (уровень доказательности А). Препараты «второй линии» — гидроксихлорохин, препараты золота и другие — применяются при неэффективности препаратов первого ряда либо в комбинации с ними. Если после первоначального назначения БПВП цель терапии не достигнута, при наличии факторов неблагоприятного прогноза (РФ+/АЦЦП+, раннее появление эрозий, быстрое прогрессирование, высокая активность болезни) должно быть обсуждено добавление генно-инженерных биологических препаратов ГИБП.

Больным, недостаточно отвечающим на метотрексат и/или другие синтетические БПВП, должны быть назначены ГИБП. Текущая практика состоит в назначении ингибитора ФНО, который должен комбинироваться с метотрексатом.

При неэффективности или переносимости терапии первым ингибитором ФНО пациенту должен быть назначен второй ингибитор ФНО, абатацепт, ритуксимаб или тоцилизумаб.

При *рефрактерном тяжелом РА* либо при наличии противопоказаний к ГИБП или указанным ранее синтетическим БПВП может обсуждаться назначение следующих препаратов в монотерапии или комбинации с вышеуказанными средствами: азатиоприн, циклоспорин А, циклофосфамид [13]. Схематично алгоритм лечения РА представлен на рисунке 1 (А, Б, В).

Глюкокортикоиды могут быть применены в качестве первоначального метода терапии (кратковременного) в комбинации с синтетическим БПВП.

Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов должно проводиться только в сочетании с активной базисной терапией.

Таким образом, диагностика и лечение РА являются сложной задачей. Однако возможности современной терапии этого заболевания возрастают, что позволяет улучшить продолжительность и качество жизни больных.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.