

К вопросу о диагностике ревматоидного артрита

Князькова И.И., д.мед.н., профессор кафедры клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета, Шаповалова Л.В., заведующая городским ревматологическим отделением городской больницы №28 г.Харькова

Ревматоидный артрит (РА) - хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся персистирующим воспалением синовиальной мембраны и деструкцией суставов в первые несколько лет от дебюта болезни (В.Н. Коваленко, 2012; Д.Е. Каратеев., 2013). Во всем мире, ежегодная заболеваемость РА составляет примерно 3 случая на 10 000 населения, а распространенность составляет около 1%, причем число таких больных ежегодно увеличивается даже в странах с относительно низкой распространенностью болезни (Hakoda M., 2007). Это же касается и Украины (Борткевич О.П., 2008). РА может возникать в детском возрасте (ювенильный РА), но наиболее часто возраст начала заболевания составляет от 35 до 50 лет. Женщины болеют РА примерно в 3 раза чаще, чем мужчины, но половые различия уменьшаются в старших возрастных группах. У женщин 60 - 64 лет РА возникает в 6 раз чаще, чем у женщин 18 - 29 лет (Насонов, 2011). В течение первого года заболевания около 30% пациентов имеют временную или стойкую нетрудоспособность, достигающую к пятому году болезни 60% (Насонов Е.Л., 2004). Усредненные годовые затраты на 1 пациента с РА в Европе составляют - 13,5 тыс. евро, а в США – 21 тыс. евро (Furneri G. et al., 2012). Таким образом, РА остается важнейшей медицинской и социально-экономической проблемой. Основным постулат современной концепции РА - максимально ранняя диагностика и активная терапия, направленные на сохранение функциональных возможностей и высокого качества жизни пациентов (Felson D. и соавт., 2011).

Представляем вам клинический случай, когда диагноз не был своевременно распознан.

Больной М., 57 лет, поступил в ревматологическое отделение городской больницы №28 г.Харькова в октябре 2014 г. с жалобами на выраженные боли, отечность, деформации и ограничение движений в суставах пальцев кистей, лучезапястных, локтевых, суставах стоп, коленных, голеностопных, утреннюю скованность в них до обеда, смешанный ритм болей, эпизоды субфебрилитета, онемение и гипотермию пальцев конечностей, плохой сон, быструю утомляемость, общую слабость.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с 2000 г., когда появились боли в суставах верхних и нижних конечностей, постепенно заболевание прогрессировало, появились выраженные деформации и ограничение движений. Принимал самостоятельно НПВП (диклофенак натрия), местно - финалгон. В мае 2014 г, когда усилились боли и отечность в суставах, не поднимался с постели. Лечился амбулаторно: диклофенак натрия, на фоне терапии сохраняются боли, отечность, деформации и ограничение движений в суставах, самообслуживание ограничено.

Данные объективного исследования при поступлении: общее состояние средней тяжести. обусловлено суставным статусом. Сознание ясное, астенизирован, питание снижено. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледные. Щитовидная железа не увеличена. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Грудные железы – без уплотнений. ЧДД 20 в мин. Аускультативно в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости не расширены. Сердце - деятельность ритмичная, ослаблен I тон на верхушке. ЧСС=Пс 88 уд. в мин. АД 100/60 мм рт ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги по правой среднеключичной линии. Селезенка не увеличена. Стул и диурез в норме. Деформация и подвывихи суставов пальцев кистей, стоп, с остеомаляцией, деформации и отечность голеностопных, коленных суставов, сглаженность контуров лучезапястных суставов, болезненность при пальпации в них. Трофические изменения кожи пальцев кистей, стоп, в области локтевых суставов, местами с изъязвлениями. Общая амиотрофия, сила мышц снижена - 2 балла. Сжатие кистей в кулак не производит, сгибание в коленных суставах <90°, разгибание <160°. Статико-динамическая функция верхних и нижних конечностей выражено ограничена. Передвигается с трудом – с посторонней помощью. Самообслуживание ограничено - нуждается в посторонней помощи.

Данные дополнительных методов исследования:

В крови при поступлении: эритроциты $4,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 118 г/л, ЦП 0,89, тромбоциты $310 \times 10^9/л$, лейкоциты $6,4 \times 10^9/л$, эозинофилы 2%, палочкоядерные 2%, сегментоядерные 51%, лимфоциты 43%, моноциты 2%, СОЭ 56 мм/час, С-реактивный белок 96 мг/мл, ревматоидный фактор 120 (норма до 12 МЕ/мл), фосфор неорганический 1,4 ммоль/л, кальций 2,48 ммоль/л, магний 0,82 ммоль/л, глюкоза 4,6 ммоль/л, общий белок 80 г/л, альбумины 30,0%, $\alpha 1$ -глобулины 5,6%, $\alpha 2$ -глобулин 8,7%, β -глобулины 10,4%, γ -глобулины 45,0%, А/Г 0,43, аспаргатаминотрансфераза 12, аланинаминотрансфераза 26 ед/л, сиаловые кислоты 3,46 (норма 1,8-2,7 ммоль/л), серомукоиды 3,3 ед, мочевины 9,3 ммоль/л, креатинин 0,081 мкмоль/л, общий холестерин – 5,85 ммоль/л, триглицериды – 1,99 ммоль/л, ХС ЛПОНП – 0,90 ммоль/л

В моче: цвет светло желтый, удельный вес 1010, мутность слабая, белок, глюкоза, ацетон - не найдены, лейкоциты 3-5 в п/зр, эритроциты не обнаружены, слизь – умеренное количество, соли не обнаружены.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 88 уд. в мин., признаки гипертрофии левого желудочка.

Ро-грамма кистей с захватом л/зап суставов в прямой проекции от 10.10.14г: определяются признаки эпифизарного остеопороза, субхондральный склероз, уплощение и деформация суставных поверхностей межфаланговых, пястнофаланговых и лучезапястных суставов, вывихи и подвывихи в них, признаки костного анкилоза м/фаланговых и пястнофаланговых суставов II, IV и V пальцев справа и II, III пальцев слева. Заключение. Ревматоидный артрит суставов обеих кистей и лучезапястных суставов III-IV ст.

Ро-грамма стоп в прямой проекции от 10.10.14г: определяется диффузный остеопороз костей обеих стоп, субхондральный склероз, уплощение и деформация суставных поверхностей межфаланговых и плюснефаланговых суставов, больше справа, вывихи и подвывихи в них (больше слева). Заключение. Ревматоидный артрит суставов обеих стоп II-III ст.

Ро-грамма коленных суставов в 2-х проекциях от 10.10.14г: определяется субхондральный склероз, уплощение замыкательных пластин мыщелков б/берцовых костей, сужение суставной щели, узурация мыщелков бедренных костей одинаково с обеих сторон. Заключение. Ревматоидный артрит справа и слева II-III ст.

С учетом перечисленных данных был поставлен клинический диагноз: Ревматоидный артрит, акт- III ст, серопозитивный, полиартрит с преимущественным поражением суставов кистей, лучезапястных, Ro-изменения IV ст, ФН III ст., стоп, Ro-изменения II-III ст., ФН III ст., локтевых суставов, ФН II-III ст., коленных суставов, Ro-изменения II-III ст., ФН II ст., голеностопных, ФН II - III ст, с выраженным нарушением статики и ходьбы, выраженным болевым синдромом, трофическими нарушениями.

В стационаре назначено: метотрексат 15 мг в/м 1 раз в неделю, фолиевая кислота 10 мг 1 раз в неделю через день после введения метотрексата, бетаспан, мелоксикам, кальцеин, пентоксифиллин, актовегин, пантопрозол, мильгамма, физиотерапия, лечебная физкультура. Несмотря на проводимую терапию, отмечается стойкое ограничение движений в суставах. Статико-динамическая функция верхних и нижних конечностей выражено ограничена. Передвигается с трудом - с посторонней помощью. Самообслуживание ограничено - нуждается в посторонней помощи.

Рекомендовано: «Д» наблюдение ревматолога, ортопеда, метотрексат 15 мг/неделю (контроль активности процесса, тромбоцитов), фолиевая кислота 10 мг/неделю, мелоксикам 15 мг/сутки при болях, кальцеин по 1т 2 р в день длительно, пентоксифиллин по 0,1 г 3р в день – 1 месяц, мильгамма по 1таб в сутки – 1 месяц, ЛФК. Противопоказаны физнагрузки, переохлаждение, инсоляция. Больной постоянно нуждается в посторонней помощи.

Данный клинический пример демонстрирует несвоевременную диагностику ревматоидного артрита.

Диагностика ревматоидного артрита в реальной клинической практике.

Диагностика РА включает признаки воспалительной активности и наличие костных деструкций в суставах кистей и стоп. Как правило, первыми в патологический процесс вовлекаются вторые и третьи пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые суставы, суставы запястья, а также мелкие суставы стоп, поражение которых в большинстве случаев протекает субклинически.

Решающее значение в суставной деструкции отводится развитию паннуса. Хроническое воспаление синовиальной мембраны, повышение Т- и В-клеточных иммунных реакций определяют формирование опухолеподобной пролиферации синовии.

Алгоритм диагностики суставного синдрома представлен на рис.1.

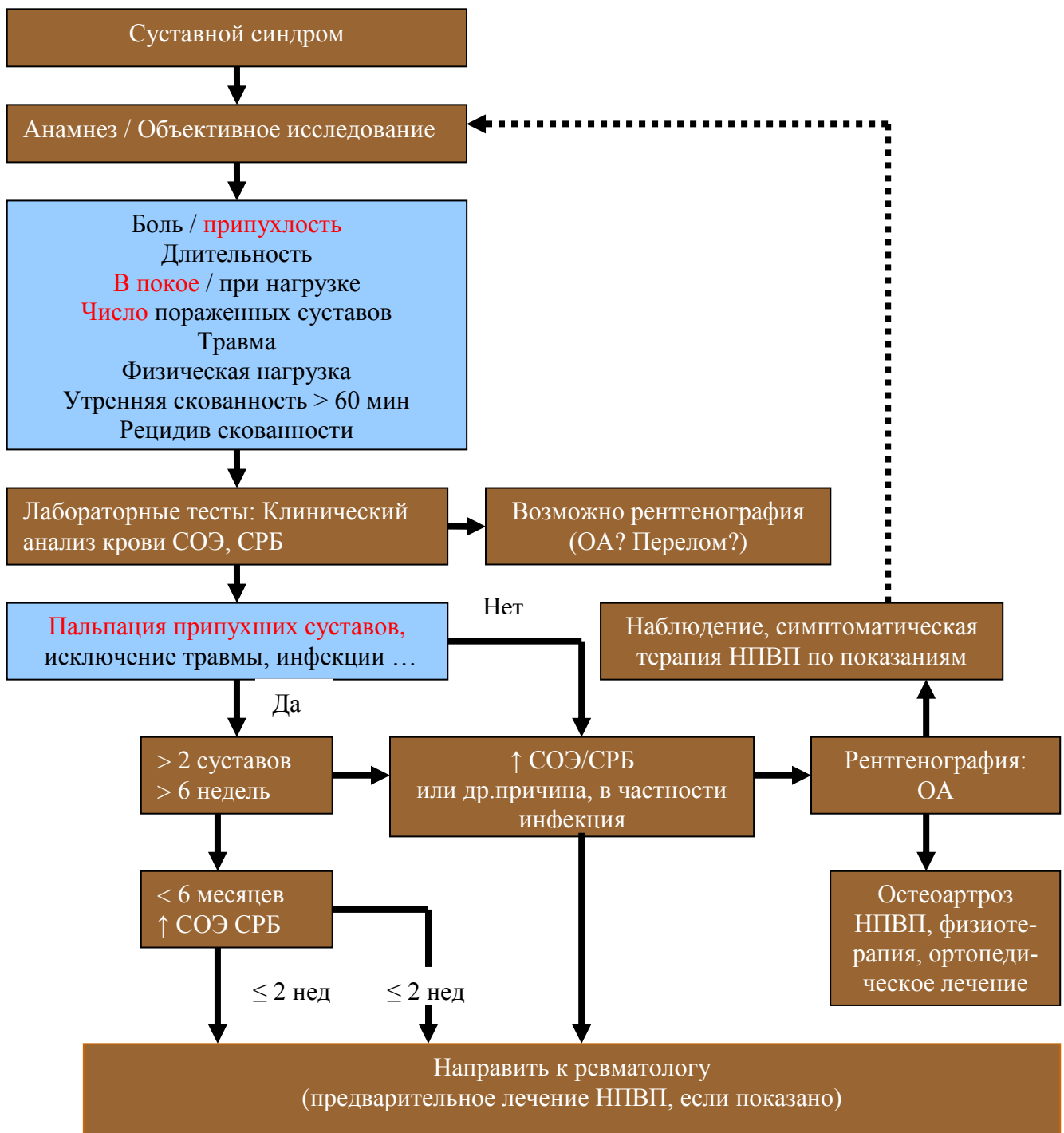


Рис.1. Алгоритм диагностики пациентов с суставным синдромом [Schneider M. и соавт., 2011]. Сокращения: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ОА – остеоартроз; СОЭ - скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок. Schneider

Ревматологами Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (АКР) разработан алгоритм выявления пациентов с «ранним» РА на поликлиническом этапе для направления пациента на консультацию к ревматологу:

- наличие 3 и более припухших суставов;
- вовлечение пястно– и плюснефаланговых суставов (положительные симптомы «сжатия»);
- утренняя скованность ≥ 30 минут.

Однако подозревать РА следует даже у больных с 1–2 припухшими суставами, поскольку начало болезни возможно с моно– и олигоартрита. В качестве диагностического признака «раннего» РА (а также показателя «активности» болезни) предлагается учитывать длительность утренней скованности (более 30 минут). При этом длительность «утренней скованности» более 60 минут (на протяжении 6 недель) является диагностическим критерием «достоверного» РА, а при невоспалительных заболеваниях суставов она не должна превышать 30 минут.

Клинические проявления ревматоидного артрита:

1. Наличие суставного синдрома воспалительного типа (боль преимущественно в ночное время, под утро)
2. Суставной синдром в более половины случаев не носит симметричный характер
3. Вовлечение в процесс суставов кистей рук не является обязательным
4. Может не сопровождаться утренней скованностью
5. Может проявляться моно-, олигоартритом.
6. При проведении объективного обследования – число вовлеченных суставов в ряде случаев больше, чем количество суставов, на которые жалуется пациент
7. В дебюте заболевания редко выявляются системные проявления.

При объективном исследовании необходимо осматривать все суставы. Проводится тест «сжатия» пястно–фаланговых и плюсне–фаланговых суставов, положительные результаты которого (сгибательная контрактура пальцев; невозможность сжатия кисти в кулак) отражают наличие воспаления суставов. Установлено, что воспалительные изменения суставов запястий - фактически облигатный признак поражения при РА, независящий от длительности болезни. В исследованиях по изучению особенностей суставного поражения кисти у пациентов с РА отмечено наиболее частое вовлечение II пястно-фалангового сустава и III проксимального межфалангового сустава, подтверждая «таргетное» значение этих суставов у больных РА. Однако отсутствие отчетливого припухания суставов не исключает наличия субклинического синовита (проявляется болезненностью суставов).

Общеизвестно, что воспалительное поражение сухожилий мышц кисти (теносиновит) - распространенный патологический симптом, который наряду с синовитом является отражением воспалительной активности при РА. Продемонстрировано более частое вовлечение мышц разгибателей, по сравнению со сгибателями кисти..

Клинические особенности ревматоидного артрита у пациентов пожилого возраста:

1. Часто сочетается с остеоартрозом, что осложняет процесс верификации диагноза
2. При проведении объективного обследования отмечается боль практически во всех суставах, при этом пальпация мышц сопровождается более выраженным болевым синдромом
3. Наиболее часто в пожилом возрасте ревматоидный артрит ошибочно диагностируют пациентам с микрокристаллическим артритом.

Для диагностики РА активно используются критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) пересмотра 2010 г. (табл.1).

Таблица 1. Классификационные критерии ревматоидного артрита (ACR/EULAR, 2010)

Классификационные признаки	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 (минимум один мелкий сустав)	5
В. Тесты на РФ и АЦЦП (0-3 балла, требуется 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)	3

нормы)	
С. Острофазовые показатели (0-1 балл, требуется минимум 1 тест):	
- нормальные показатели СОЭ и С-реактивного белка (СРБ)	0
- повышение СОЭ или уровня СРБ	1
Д. Продолжительность симптомов	
менее 6 недель	0
более 6 недель	1
Диагноз РА может быть установлен, если общий счет не менее 6;	

Примечания: АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РФ – ревматоидный фактор;

Лабораторно-инструментальные методы диагностики

Основные	Дополнительные
<ul style="list-style-type: none"> - клинический анализ крови - С- реактивный белок - клинический анализ мочи - РФ, АЦЦП, (по показаниям: АНФ, антитела к ДНК, нуклеосомам) - рентгенография органов грудной клетки и пораженных суставов (более 3-х месяцев) 	<ul style="list-style-type: none"> - антитела к циклическому цитруллинированному виментину; компонентам комплемента; иммуноблот; HLA-B-27 антиген - исследование синовиальной жидкости (кристаллы моноурата) - трехстаканная проба мочи, посевы мочи - ультразвуковое исследование - магнитно-резонансная томография

Примечания: АНФ - антинуклеарный фактор; АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РФ – ревматоидный фактор;

Лабораторные маркеры РА [Taylor P., 2012]

Показатель	Описание
IgM РФ	Диагностический критерий РА в высоких титрах полезный тест для прогнозирования быстро прогрессирующего деструктивного поражения суставов и системных проявлений при РА
АЦЦП	Высокоспецифичный и чувствительный маркер РА, превосходящий по диагностической точности IgM РФ. Используется для диагностики раннего РА, подтверждения диагноза серонегативного РА, прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов и дифференциальной диагностики с другими заболеваниями
АМЦВ	Обладает достаточно высокой диагностической эффективностью для диагностики РА, но меньшей специфичностью по сравнению с АЦЦП
СРБ	Является лабораторным классификационным критерием РА. Применяется для оценки активности патологического процесса у больных РА (DAS28-СРБ, SDA): увеличение базальной концентрации СРБ является предиктором развития рентгенологических изменений, свидетельствующих о тяжелом деструктивном поражении суставов при раннем РА
СОЭ	Чувствительный, но не специфичный и нестабильный маркер, что в ряде случаев ограничивает его использование для оценки активности воспаления при РА

Сокращения:

АМЦВ - антитела к мутированному цитруллинированному виментину; АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РФ - ревматоидный фактор; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ - С-реактивный белок.

Среди иммунологических методов наиболее важным является определение АЦЦП. Этот метод в настоящее время практически стал вторым стандартным иммунологическим тестом (первый – определение РФ) для диагностики РА. Специфичность АЦЦП для РА составляет 75–90%, чувствительность на ранней стадии болезни - 75%. Особенно важно определение АЦЦП у серонегативных по РФ больных.

Рентгенологическое исследование суставов является методом выбора при оценке РА; может быть выполнен всем пациентам при первом обращении за медицинской помощью, поскольку рентгенологические изменения являются частью диагностических критериев РА. Кроме того, тест является относительно недорогим и почти повсеместно доступным. Рентгенологическое исследование суставов является золотым стандартом для выявления эрозий; позволяет определить суммарную оценку повреждения, а также может использоваться для оценки терапевтических мероприятий. В то же время следует отметить низкую информативность рентгенографии к начальным структурным изменениям в суставах при РА.

В случае субклинического синовита и в отсутствие изменений на рентгенограммах возможно дополнительное назначение ультразвукового доплеровского сканирования суставов или магнитно-резонансной томографии (табл.2). Данные методы обладают более высокой, чем рентгенография, чувствительностью при выявлении признаков синовита и эрозий костной ткани.

Таблица 2. Инструментальные технологии при раннем РА [Н.А. Мартусевич, 2014]

	Рентгенологическое исследование	Ультрасонография	МРТ	Компьютерная томография
Диагноз	+ / ++	+++	+++	+
Уровень воспаления	+ / -	++	++	++
Наличие синовита	+ / -	+++	+++	+
Наличие теносиновита	-	+++	+++	+ / -
Наличие эрозий	+ / ++	+++	+++	++

Ультрасонографическое исследование - чувствительный метод сканирования мышечно-скелетной системы, позволяющий выявить синовит, теносиновит и костные повреждения. Метод не является дорогостоящим. В последних рекомендациях EULAR (2013) по использованию инструментальных (лучевых) методов визуализации у пациентов с РА (табл.3) установлено, что сонография обладает большей чувствительностью в диагностике синовита, чем объективный счет измененных суставов (сила рекомендации – 8,7 по ВАШ (0 -10), уровень доказательности – III).

Таблица 3. Сравнительная оценка синовита суставов кистей и стоп у пациентов с РА по данным УЗИ и клинического осмотра (EULAR, 2013)

Локализация	Параметр	Диагностическая ценность (УЗИ vs клинической оценки)
Суставы кистей	- Синовит	2,18 (0,55-8,96)
	-Общая эффективность в диагностике воспаления (УЗИ vs ЧПС)	1,06 0,61 – 1,33
Суставы стоп	- Выпот	0,52-0,99
	- Признаки воспаления	2,21
	- Синовит	0,87
	- Теносиновит	0,58

На ранней стадии заболевания ультразвуковое исследование определяет наличие эрозий в 6,5 раз чаще и у в 7,5 раз большего числа пациентов; на поздней стадии болезни - в 3,4 раза больше эрозий и в 2,7 раз у большего числа пациентов (R.J Wakefield, 2008). В исследовании Осипянц Р.А. показано, что ультразвуковое исследование суставов кистей и стоп по сравнению с клинической оценкой значимо чаще верифицирует признаки воспаления, причем почти в трети случаев в клинически интактных суставах. Продемонстрировано достоверное превосходство ультразвукового исследования в верификации деструкции суставов. У больных с ранним РА сонография в сравнении с рентгенографией выявляет эрозии вдвое чаще в суставах кистей и почти в 2,7 раз - при исследовании стоп. Ультразвуковое исследование «таргетных» (целевых) суставов кистей и стоп (лучезапястного, межзапястного, II и III пястно-фаланговых, II и III проксимальных межфаланговых, II и V плюснефаланговых суставов) способствует ранней диагностики воспалительных и деструктивных поражений. Показано, что прогрессирование

рентгенологической деструкции взаимосвязано с УЗ-параметрами воспаления внутрисуставной и периартикулярной локализации (остаточным синовитом и теносиновитом локтевого разгибателя запястья). Применение ультразвукового исследования для подтверждения ремиссии позволяет более корректно оценивать статус пациентов с РА, прогнозировать стабильность ремиссии и темпы рентгенологического прогрессирования структурных изменений суставов. Наиболее широкое применение в ревматологии получили 2 вида доплерафии: энергетическое Допплеровское картирование, позволяющее оценить низкоскоростные потоки мелких сосудов (например, синовиальная оболочка), и спектральное Допплеровское картирование («spectral Doppler», Д-режим), информирующее о наличии воспаления по данным индекса резистентности. Однако единой стандартизированной системы учета патологических изменений в настоящее время нет. Недостатком ультразвукового исследования являются диагностические сложности при исследовании мелких суставов кистей и стоп, а также при количественной оценке эрозий.

Магнитно-резонансная томография

Доказана высокая точность и практическая ценность магнитно-резонансной томографии (МРТ) (особенно после внутривенного контрастирования) для диагностики РА. Указанный метод позволяет выявить признаки синовита и ранние структурные повреждения в суставах. Установлена тесная корреляция между костным отеком по данным МРТ и постхирургическим гистологическим исследованием, подтверждающим наличие остейта. Костный отек может визуализироваться при МРТ, является предиктором эрозий. С помощью МРТ эрозии выявляют раньше и чаще, чем при рентгенологическом исследовании. Так, костные эрозии определяются у 45-72% больных с ранним РА (от 6 до 12 мес) по данным МРТ, а по результатам рентгенологического исследования только у 8-40% пациентов. 78% новых рентгенологических эрозий визуализируется по данным МРТ на 2 года раньше, чем при проведении рентгенологического обследования. Отсутствие новых эрозий по данным МРТ свидетельствует об отсутствии прогрессирования заболевания. 82% пациентов, не имеющих эрозий исходно, не имеют эрозий спустя 2 года (Р.А. Осипянц, 2014). Однако высокая стоимость МРТ - сканирования и противопоказания (инородные металлические тела, кардиостимуляторы, искусственные клапаны сердца, помпы для введения инсулина, активируемые действием магнита и др.) ограничивают использование этого метода визуализации у целого ряда пациентов. В настоящее время место МРТ в рутинной клинической практике не определено.

Заключение. Двадцать пять лет назад ревматоидный артрит диагностировался в среднем через 2 года после начала заболевания, и интенсивность лечения определялась выраженностью клинической симптоматики (PM Brooks, 1998), результатом чего была потеря трудоспособности и инвалидность, хроническая боль; 10-летняя смертность составляла более 20% (DL Scott, 1987; T. Pincus, 1984). В представленном клиническом случае продемонстрирована несвоевременная диагностика ревматоидного артрита, что привело к потере трудоспособности у пациента молодого возраста. В то же время в последние годы достигнуты существенные успехи в диагностике РА, а практическое использование представленных рекомендаций будет способствовать внедрению концепции «ранняя диагностика–ранняя терапия», что позволит у многих пациентов достигнуть существенного снижения активности заболевания и в целом улучшить прогноз болезни.