

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

К вопросу о диагностике ревматоидного артрита

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся персистирующим воспалением синовиальной мембраны и деструкцией суставов в первые несколько лет после дебюта заболевания (В.Н. Коваленко, 2012; Д.Е. Каратеев, 2013). Во всем мире ежегодная заболеваемость РА составляет примерно 3 случая на 10 тыс. населения, а распространенность – около 1%, причем количество таких больных ежегодно увеличивается даже в странах с относительно низкой распространенностью заболевания (М. Nakoda, 2007). Примерно такая же статистика распространенности и заболеваемости РА в Украине (О.П. Борткевич, 2008).

РА может возникать в детском возрасте (ювенильный РА), но наиболее часто в возрасте 35-50 лет. Женщины болеют РА примерно в 3 раза чаще, чем мужчины, но в старших возрастных группах заболеваемость, ассоциируемая с гендерными отличиями, уменьшается. В течение первого года у около 30% пациентов заболевание приводит к временной или стойкой нетрудоспособности, которая к пятому году болезни имеет место у 60% пациентов (Е.Л. Насонов, 2004). Усредненные годовые затраты на 1 пациента с РА в Европе составляют – 13,5 тыс. евро, а в США – 21 тыс. евро (G. Fureri et al., 2012). Таким образом, РА остается важнейшей медицинской и социально-экономической проблемой. Своевременная диагностика и активное лечение РА способствуют не только сохранению качества жизни, функциональных возможностей, трудоспособности пациентов, но и значительной экономии государственных средств, выплачиваемых в связи с наступлением инвалидности. Однако в реальной практике нередки случаи, когда диагноз РА не распознается в течение многих лет, несмотря на то что пациенты, имеющие классическое течение заболевания, многократно обращаются за медицинской помощью. Одной из причин является несвоевременное направление больного на консультацию к ревматологу. К сожалению, к этим специалистам пациенты часто приходят на этапе развития деформаций суставов, когда даже проведение активной терапии не может вернуть способность не только к работе, но и к самообслуживанию. Приведенный ниже клинический случай наглядно демонстрирует последствия несвоевременной постановки диагноза РА.

Клинический случай

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 суставах 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 (очевидно, по назначению врача) нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – диклофенак натрия, местно – финалгон. В мае 2014 г., когда усилились боли и отечность в суставах, пациент не поднимался с постели. Лечился амбулаторно, на фоне терапии диклофенаком натрия сохранялись боли, отечность, деформации и ограничение движений в суставах, самообслуживание ограничено.

Данные объективного исследования при поступлении. Общее состояние средней тяжести. Деформация и подвывихи суставов пальцев кистей, стоп, с остеомалицией; 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 до 2 баллов. Сжатие кистей в кулак не производит, сгибание в коленных

суставах <90°, разгибание <160°. Статико-динамическая функция верхних и нижних конечностей ограничена. Передвигается 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, цветной показатель 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/ч, С-реактивный белок (СРБ) 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, альбумин 30,0%, α_1 -глобулины 5,6%, α_2 -глобулины 8,7%, β -глобулины 10,4%, γ -глобулины 45,0%, соотношение альбумин/глобулины 0,43, аспартатаминотрансфераза 12 ед/л, 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, холестерин липопротеинов очень низкой плотности – 0,90 ммоль/л.

Ро-грамма кистей с захватом лучевых запястий суставов в прямой проекции от 10.10.2014 г. Определяются признаки эпифизарного остеопороза, субхондральный склероз, уплощение и деформация суставных поверхностей межфаланговых, пястнофаланговых и лучезапястных суставов, вывихи и подвывихи в них, признаки костного анкилоза межфаланговых и пястнофаланговых суставов II, IV и V пальцев справа и II, III пальцев слева. **Заключение: РА суставов обеих кистей и лучезапястных суставов III-IV ст.**

Ро-грамма стоп в прямой проекции от 10.10.2014 г. 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: РА суставов обеих стоп II-III ст.**

Ро-грамма коленных суставов в 2 проекциях от 10.10.2014 г. Определяется субхондральный склероз, уплощение замыкательных пластин мыщелков больших берцовых костей, сужение суставной щели, узурация мыщелков бедренных костей одинаково с обеих сторон. **Заключение: РА II-III ст. справа и слева.**

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 внутримышечно 1 раз в неделю, фолиевая кислота 10 мг 1 раз в неделю через день после введения метотрексата, бетаметазон, мелоксикам, препарат кальция и витамина D, пентоксифиллин, актовегин, пантопразол, витамины группы В, физиотерапия, лечебная физкультура. Несмотря на проводимую терапию, отмечается стойкое ограничение движений в суставах. Статико-динамическая функция верхних и нижних конечностей ограничена. Передвигается с посторонней помощью. Самообслуживание ограничено – нуждается в посторонней помощи.

Рекомендовано: «Д» наблюдение ревматолога, ортопеда; метотрексат 15 мг 1 раз в неделю

(контроль активности процесса, тромбоцитов), фолиевая кислота 10 мг 1 раз в неделю, мелоксикам 15 мг/сут при болях, препарат кальция и витамина D длительно, пентоксифиллин по 0,1 г 3 раза в день в течение 1 мес, витамины группы В 1 мес; лечебная физкультура. Противопоказаны физические нагрузки, переохлаждение, инсоляция. Больной постоянно нуждается в посторонней помощи.

Диагностика РА в реальной клинической практике

Диагностика РА определяет признаки воспалительной активности и наличие костных деструкций в суставах кистей и стоп. Как правило, первыми в патологический процесс вовлекаются вторые и третьи пястнофаланговые, 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 опухолевидной пролиферации синовиоцитов.

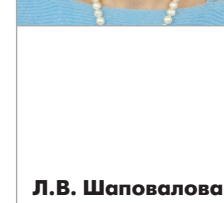
Алгоритм диагностики суставного синдрома представлен на рисунке 1.

Ревматологами Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) разработан алгоритм выявления у пациентов раннего РА на поликлиническом этапе для направления их на консультацию к ревматологу:

- наличие ≥ 3 припухших суставов;
 - вовлечение пястно- и плюснефаланговых суставов (положительные симптомы «сжатия»);
 - утренняя скованность ≥ 30 мин.
- Однако подозревать РА следует даже у больных с 1-2 припухшими суставами, поскольку



И.И. Князькова



Л.В. Шаповалова



заболевание может начинаться с моно- и олигоартрита. В качестве диагностического признака раннего РА (а также показателя активности заболевания) предлагается учитывать длительность утренней скованности (более 30 мин). При этом продолжительность утренней скованности более 60 мин (на протяжении 6 нед) является диагностическим критерием достоверного РА, а при невоспалительных заболеваниях суставов она не должна превышать 30 мин.

Клинические проявления РА

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 – в ряде случаев количество вовлеченных суставов больше, чем количество суставов, на которые жалуется пациент.

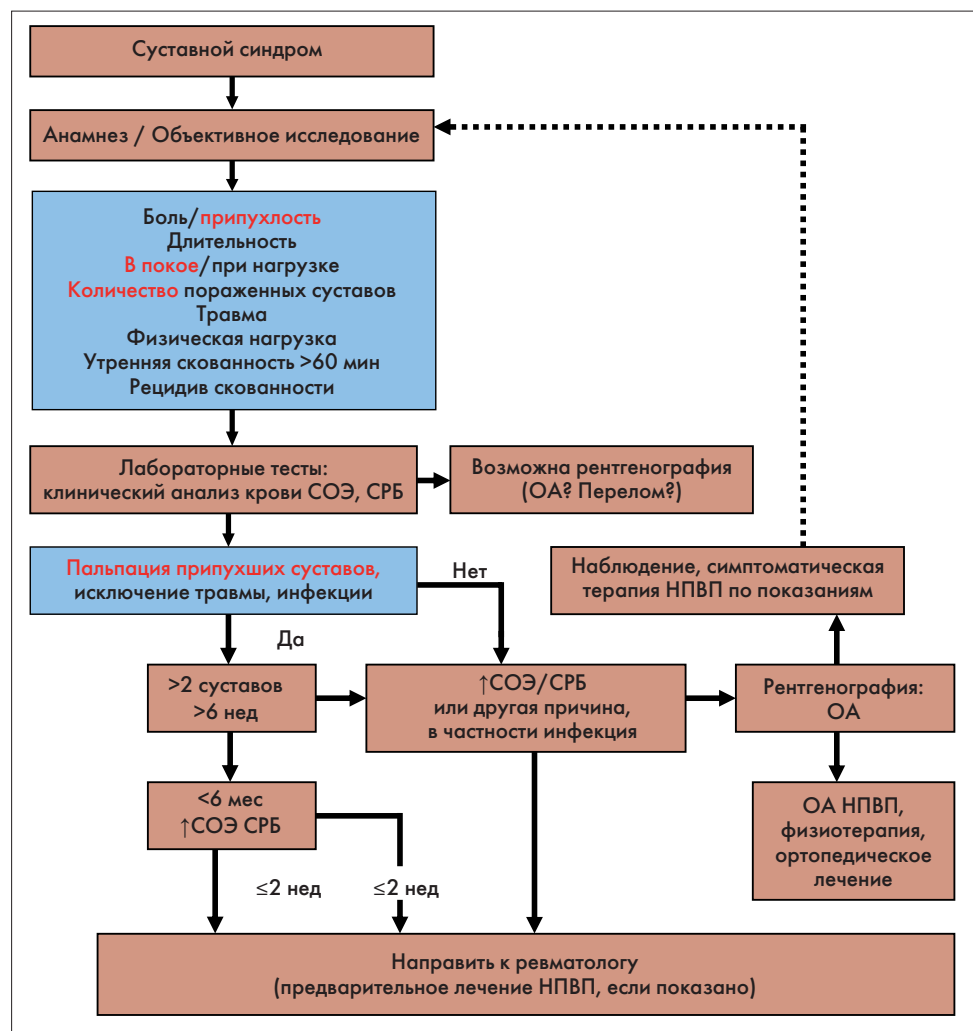


Рис. 1. Алгоритм диагностики пациентов с суставным синдромом (М. Schneider и соавт., 2011)

Примечание: ОА – остеоартроз.

7. В дебюте заболевания редко определяются системные проявления.

При объективном исследовании необходимо осматривать все суставы. Проводится тест на сжатие пястнофаланговых и плюснефаланговых суставов, положительные ответы на который (сгибательная контрактура пальцев; невозможность сжатия кисти в кулак) отражают наличие воспаления суставов. Установлено, что воспалительные изменения суставов запястий являются фактически облигатным признаком поражения при РА, который не зависит от длительности болезни. В исследованиях по изучению особенностей суставного поражения кисти у пациентов с РА отмечено наиболее частое вовлечение II пястнофалангового 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).

Таблица 1. Классификационные критерии РА (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 1 мелкий сустав)	5
В. Тесты на РФ и АЦЦП (0-3 балла, требуется минимум 1 тест):	
• отрицательный результат	0
• слабоположительный результат для РФ или АЦЦП (превышает верхнюю границу нормы, но не более чем в 3 раза)	2
• высокоположительный результат для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы)	3
С. Острофазовые показатели (0-1 балл, требуется минимум 1 тест):	
• нормальные показатели СОЭ и СРБ	0
• повышение СОЭ или уровня СРБ	1
Д. Продолжительность симптомов:	
• менее 6 нед	0
• более 6 нед	1
Диагноз РА может быть установлен, если общий счет не менее 6 баллов	
Примечание: АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РФ – ревматоидный фактор.	

Таблица 2. Лабораторно-инструментальные методы диагностики	
Основные	Дополнительные
• Клинический анализ крови	• Антитела к циклическому цитруллинированному виментину; компонентам комплемента; иммуноблоттинг; HLA-B-27 антиген
• СРБ	• Исследование синовиальной жидкости (кристаллы моноурата)
• Клинический анализ мочи	• Трехстаканная проба мочи, посевы мочи
• РФ, АЦЦП, (по показаниям: АНФ, антитела к ДНК, нуклеосоме)	• Ультразвуковое исследование
• Рентгенография органов грудной клетки и пораженных суставов (более 3 мес)	• Магнитно-резонансная томография
Примечания: АНФ – антинуклеарный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РФ – ревматоидный фактор.	

Таблица 3. Лабораторные маркеры РА (по P. Taylor, 2012)	
Показатель	Описание
IgM РФ	Диагностический критерий РА в высоких титрах; полезный тест для прогнозирования быстропрогрессирующего 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	Маркер, обладающий достаточно высокой диагностической эффективностью для диагностики РА, но меньшей специфичностью по сравнению с АЦЦП
СРБ	Лабораторный классификационный критерий 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
Примечание: АМЦВ – антитела к мутированному цитруллинированному виментину.	

Таблица 4. Инструментальные технологии при раннем РА (Н.А. Мартусевич, 2014)				
	Рентгенологическое исследование	Ультрасонография	МРТ	Компьютерная томография
Диагноз	+/++	+++	+++	+
Уровень воспаления	+/-	++	++	++
Наличие синовита	+/-	+++	+++	+
Наличие теносиновита	-	+++	+++	+/-
Наличие эрозий	+/++	+++	+++	++

Таблица 5. Сравнительная оценка синовита суставов кистей и стоп у пациентов с РА по данным УЗИ и клинического осмотра (EULAR, 2013)		
Локализация	Параметры	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
Примечание: УЗИ – ультразвуковое исследование; ЧПС – чреспищеводная электростимуляция.		

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

Клинические особенности РА у пациентов пожилого возраста.

1. Часто сочетается с ОА, 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 РА ошибочно диагностируют пациентам с микрористаллическим артритом.

Для диагностики РА используются критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) пересмотра 2010 г. (табл. 1). Лабораторно-инструментальные методы диагностики и лабораторные маркеры представлены в таблицах 2, 3.

Наиболее важным среди иммунологических методов на сегодняшний день является определение АЦЦП. Этот метод диагностики РА считается вторым стандартным иммунологическим тестом после определения РФ. Специфичность АЦЦП для РА составляет 75-90%, чувствительность на ранней стадии заболевания – 75%. Особенно важно определение АЦЦП у серонегативных по РФ больных.

Рентгенологическое исследование суставов – метод выбора при оценке РА; может быть выполнен всем пациентам при первом обращении за медицинской помощью, поскольку рентгенологические изменения являются составляющей диагностических критериев РА. 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 результатов терапевтических мероприятий. В то же время следует отметить низкую информативность рентгенографии к начальным структурным изменениям в суставах при РА.

В случае определения субклинического синовита и в отсутствие изменений на рентгенограммах возможно дополнительное назначение ультразвукового доплеровского сканирования суставов или магнитно-резонансной томографии (МРТ) (табл. 4). Данные методы обладают более высокой, чем рентгенография, чувствительностью при выявлении признаков синовита и эрозий костной ткани.

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. 5) установлено, что сонография обладает большей чувствительностью в диагностике синовита, чем объективный счет измененных суставов (класс рекомендаций – 8,7; оценка боли по визуально-аналоговой шкале 0-10, уровень доказательств – III).

На ранней стадии заболевания УЗИ определяет наличие эрозий в 6,5 раза чаще и в 7,5 раза у большего числа пациентов; на поздней стадии болезни – в 3,4 раза больше эрозий и в 2,7 раза у большего числа пациентов (R.J. Wakefield, 2008). В исследовании P.A. Осипянц показано, что УЗИ суставов кистей и стоп по сравнению с клинической оценкой значимо чаще верифицирует признаки воспаления, причем в 30% случаев в клинически интактных суставах. Продemonстрировано достоверное преимущество проведения УЗИ в верификации деструкции суставов. У больных с ранним РА при помощи сонографии выявляют эрозии вдвое чаще в суставах кистей и почти в 2,7 раза чаще при исследовании стоп по сравнению с рентгенографией. УЗИ «таргетных» (целевых) суставов кистей и стоп

(лучезапястного, межзапястного, II и III пястнофаланговых, II и III проксимальных межфаланговых, II и V плюснефаланговых суставов) способствует ранней диагностике воспалительных и деструктивных поражений. Показано, что прогрессирование рентгенологической деструкции взаимосвязано с УЗИ-параметрами воспаления внутрисуставной и периартикулярной локализации (остаточный синовитом и теносиновитом локтевого разгибателя запястья). Использование УЗИ 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 доплерографии: энергетическое доплеровское картирование, позволяющее оценить низкоскоростные потоки мелких сосудов (например, синовиальной оболочки), и спектральное доплеровское картирование (spectral Doppler, D-режим), информирующее о наличии воспаления по данным индекса резистентности. Однако на сегодняшний день единой стандартизированной системы учета патологических изменений не существует. Недостатком УЗИ 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 МРТ, особенно после внутривенного контрастирования, для диагностики РА. Указанный метод позволяет выявить признаки синовита и ранние структурные повреждения в суставах. Установлена тесная корреляция между наличием костного отека, определенного по данным МРТ, и наличием остеоита, подтвержденного постхирургическим гистологическим исследованием. Костный отек может быть визуализирован при МРТ, он является предиктором эрозий. С помощью МРТ эрозии определяют на более раннем этапе и чаще при сравнении с рентгенологическим исследованием. Так, по данным МРТ костные эрозии выявляют у 45-72% больных ранним РА (от 6 до 12 мес), а по результатам рентгенологических исследований – только у 8-40% пациентов. 78% новых рентгенологических эрозий визуализируются по данным МРТ на 2 года раньше, чем при проведении рентгенологического обследования. Отсутствие новых эрозий по данным МРТ свидетельствует об отсутствии прогрессирования заболевания. У 82% пациентов, не имеющих эрозий исходно, не выявляют эрозий спустя 2 года (P.A. Осипянц, 2014). Однако высокая стоимость МРТ-сканирования и противопоказания к его проведению (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 РА диагностировался в среднем через 2 года после начала заболевания и интенсивного лечения определялась выраженностью клинической симптоматики (P.M. Brooks, 1998), результатом чего была потеря трудоспособности и инвалидность, хроническая боль; 10-летняя смертность составляла более 20% (D.L. Scott, 1987; T. Pincus, 1984). В представленном клиническом случае продemonстрирована несвоевременная диагностика данного заболевания, что привело к потере трудоспособности у пациента молодого возраста. С учетом того, что в последние годы достигнуты существенные успехи в диагностике РА, 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.

