

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Тема: Дифференциальная диагностика и лечение заболеваний суставов

**лекция для студентов 6 курса, обучающихся по
специальности 31.05.01 – Лечебное дело**

к.м.н., доцент Павлова Наталья Юрьевна

Красноярск 2020

Цель лекции

- Ознакомить студентов с современной классификацией заболеваний суставов
- Научить основам дифференциальной диагностики наиболее часто встречающихся заболеваний суставов (Ревматоидного артрита, серонегативных спондилоартритов, подагры, остеоартроза) и принципам их терапии

ПЛАН ЛЕКЦИИ

- Распространенность заболеваний суставов
- Осмотр суставов
- Классификация заболеваний суставов
- Клиника наиболее распространенных заболеваний суставов (Ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартриты, подагра, остеоартроз)
- План обследования лиц с заболеваниями суставов
- Основные методы лечения заболеваний суставов
- Вопросы реабилитации и диспансеризации
- Задания
- Литература

Распространенность БКМС

среди лиц старше 25 лет:

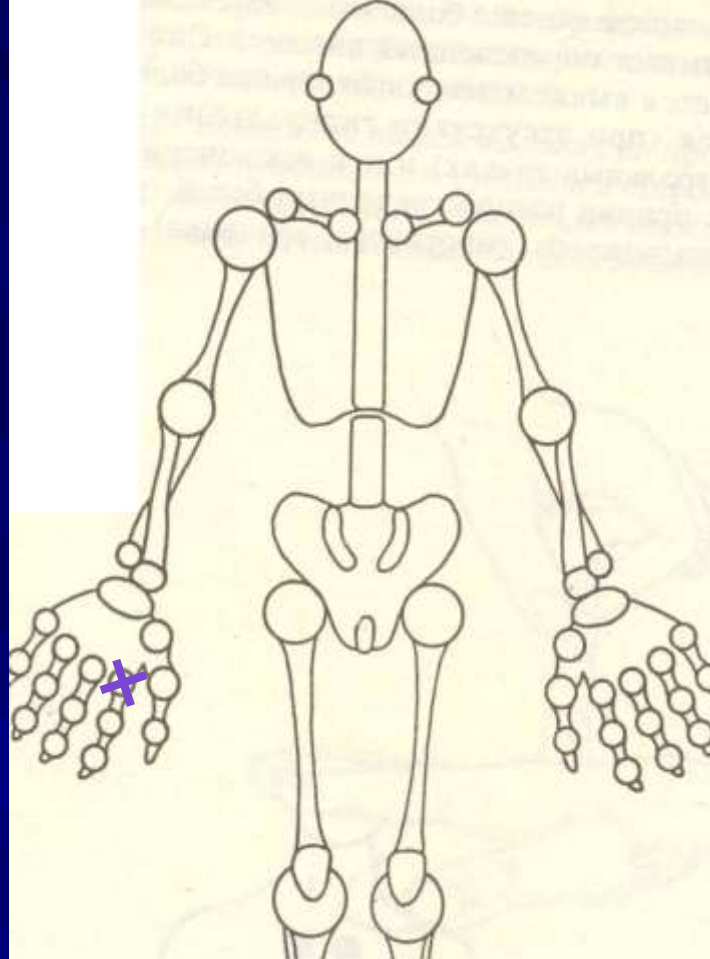
М - 40,8%, Ж - 48% (Нидерланды)

**Распространенность РА, синдрома БНС
(болеи в нижней части спины), гонартроза,
артроза суставов кистей и фибромиалгии
среди лиц старше 20 лет – 34%
(Испания)**

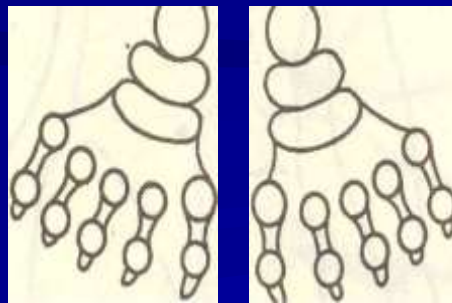
Частота артритов от 15 до 38 %

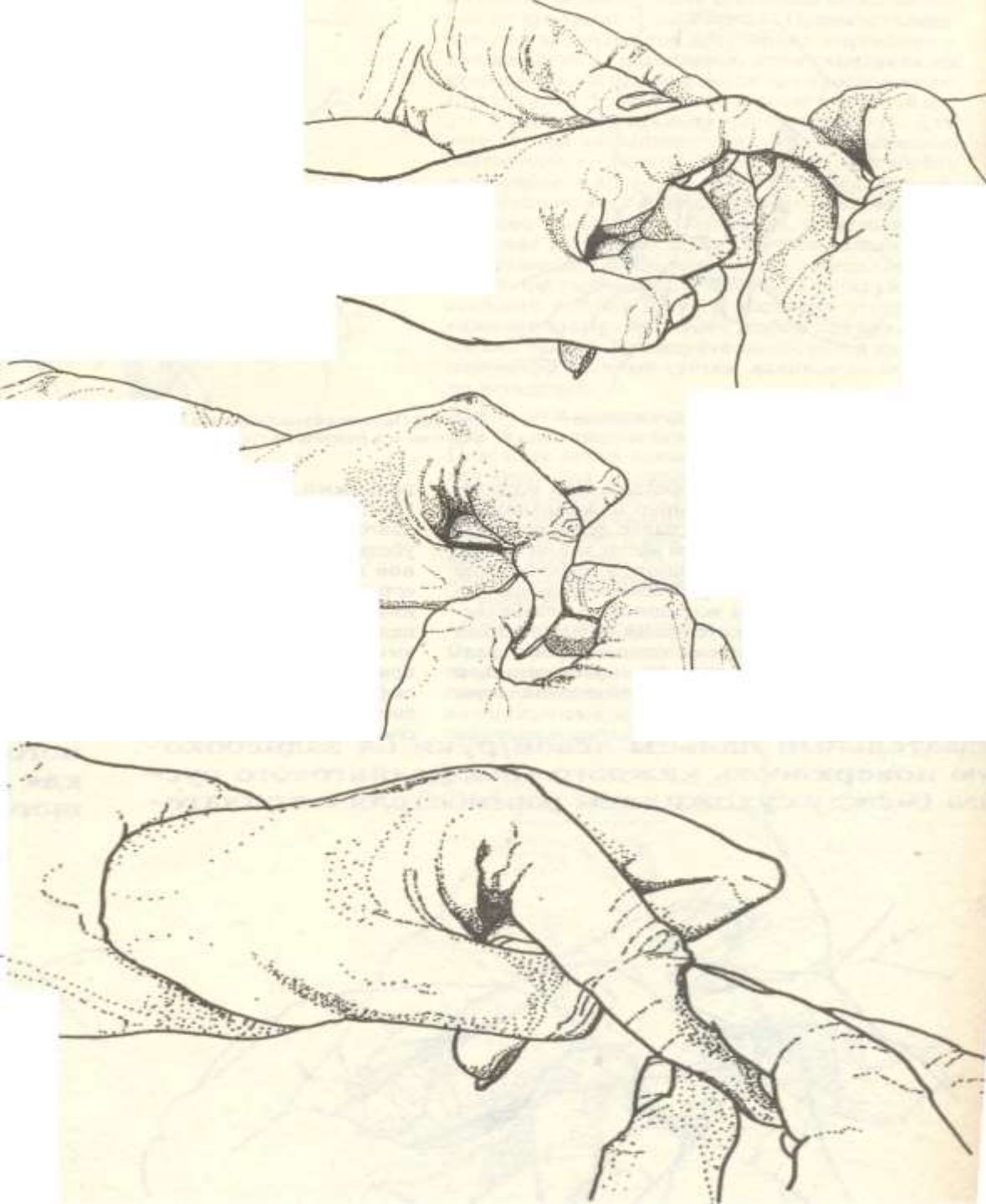
Тенденции заболеваемости РБ:

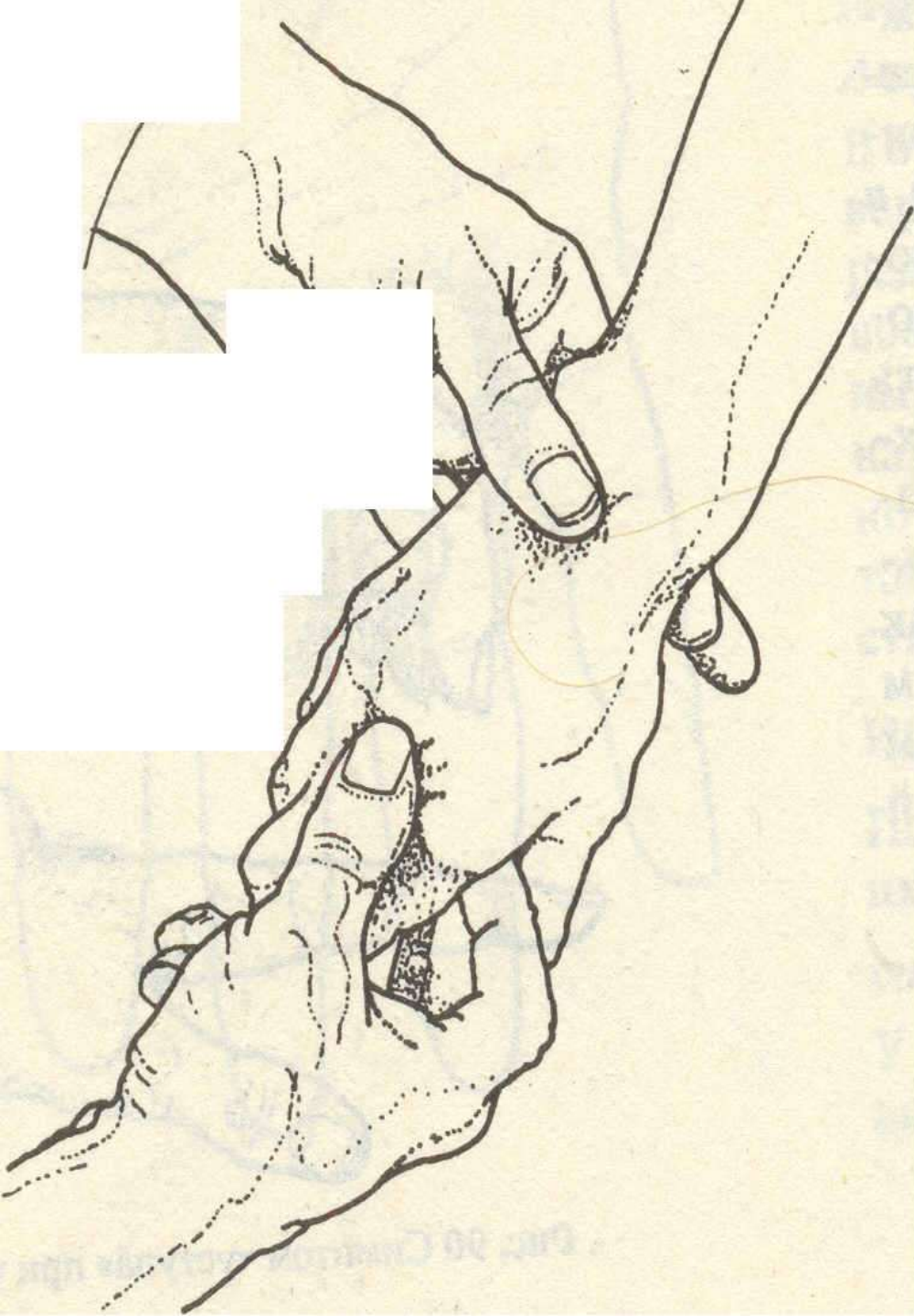
- Количество впервые заболевших РА и ЮРА ↓ на 5,7% за последние 5 лет
- ↓ впервые заболевших СЗСТ на 38,6%
- ↑ количества больных РеА на 16,7% за последние 5 лет
- Абсолютное и относительное число больных ОА ↑ в 1,5 раза за последние 5 лет
- ↑ количество больных с ОП по РФ на 57,8%, при этом показатели первичной заболеваемости ↑ на 1/3

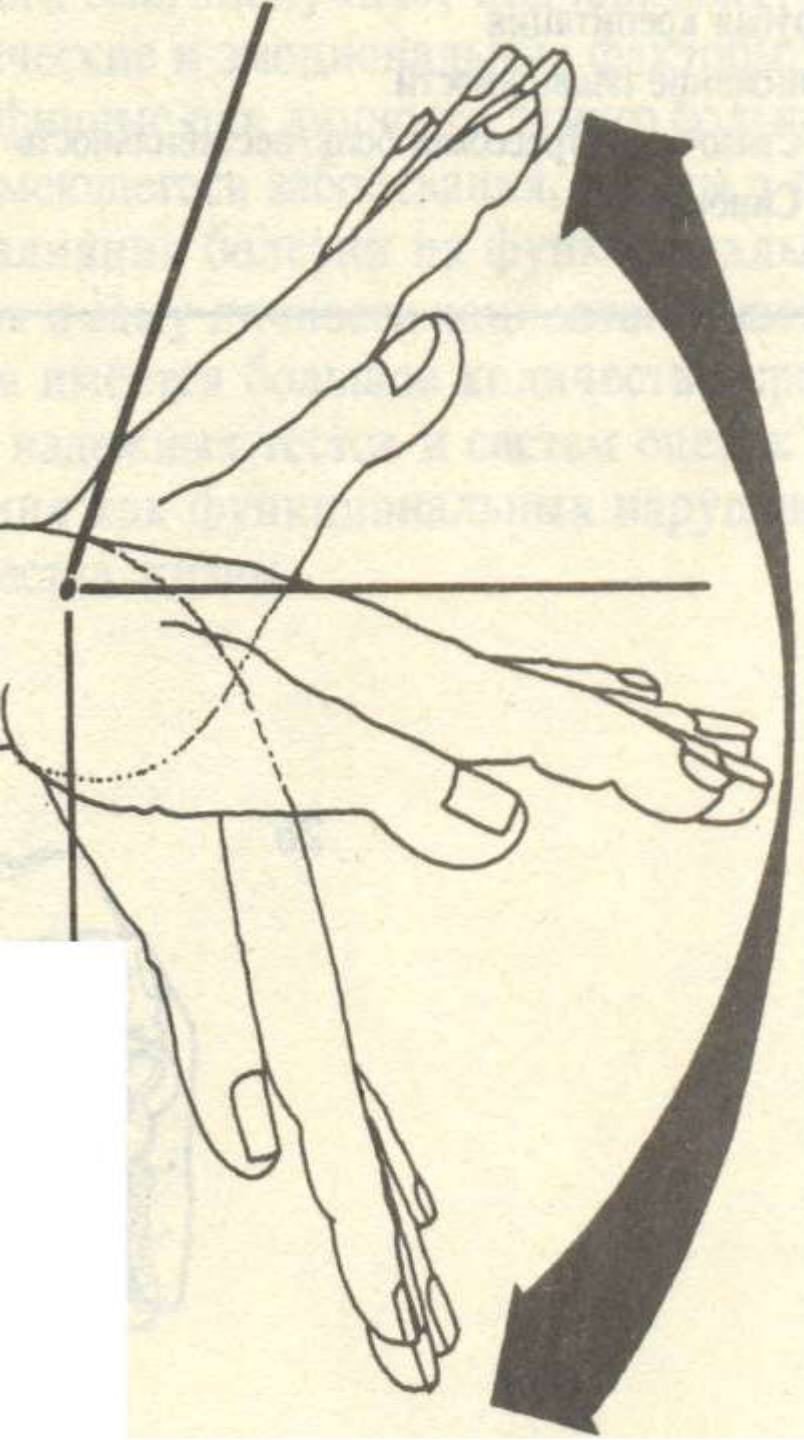


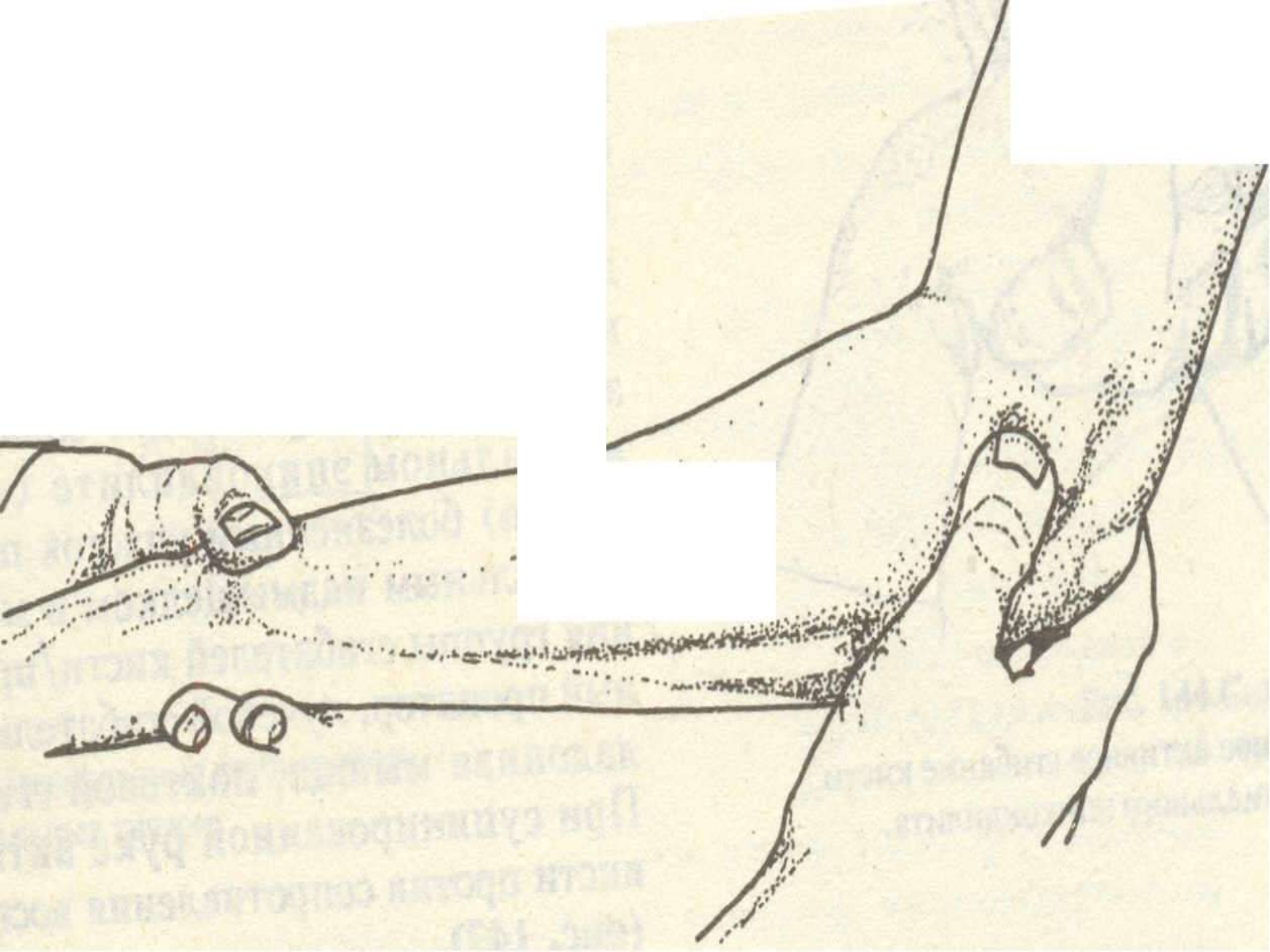
Гомункул
(человечек)
для схематичной
записи
локомоторных
симптомов

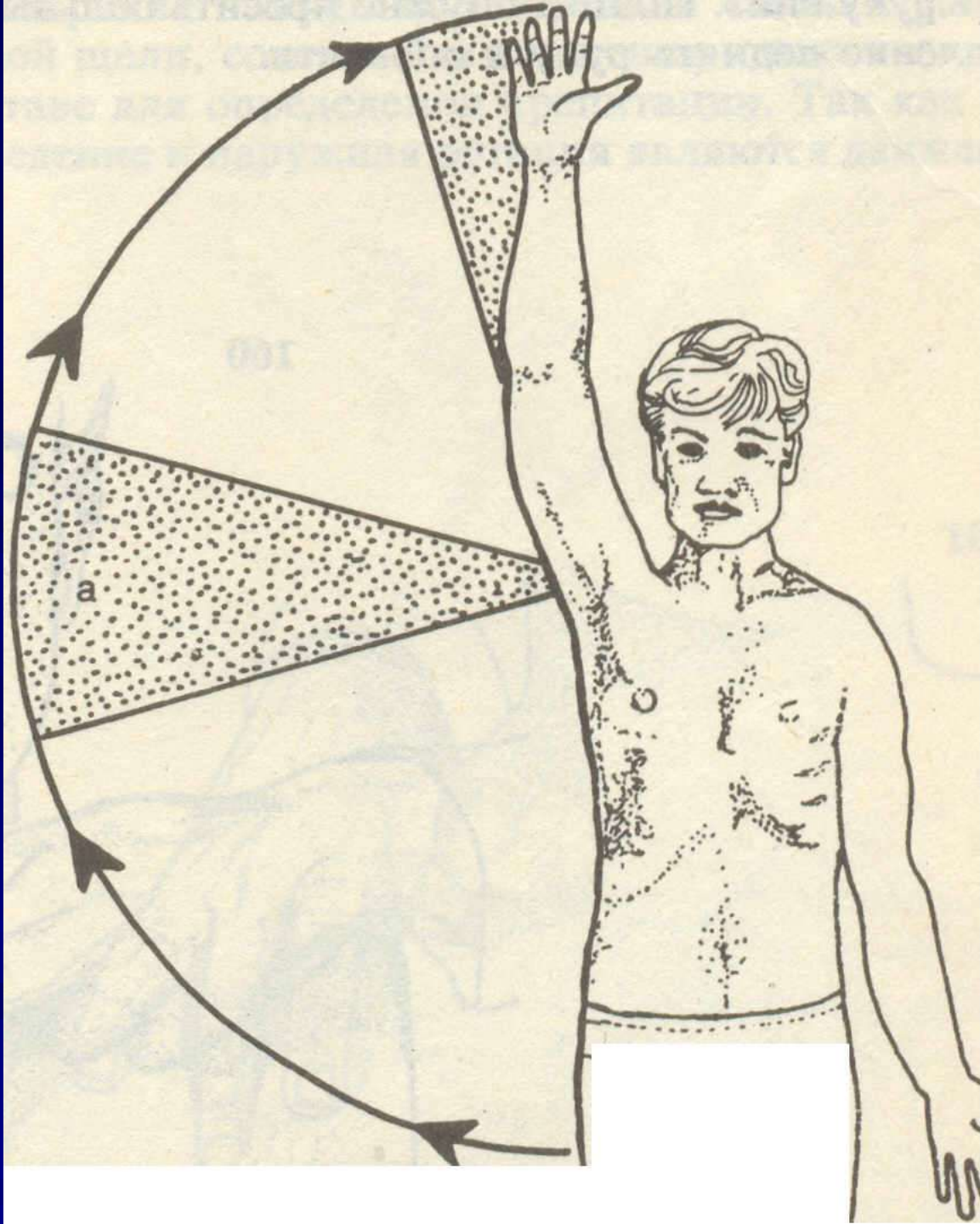












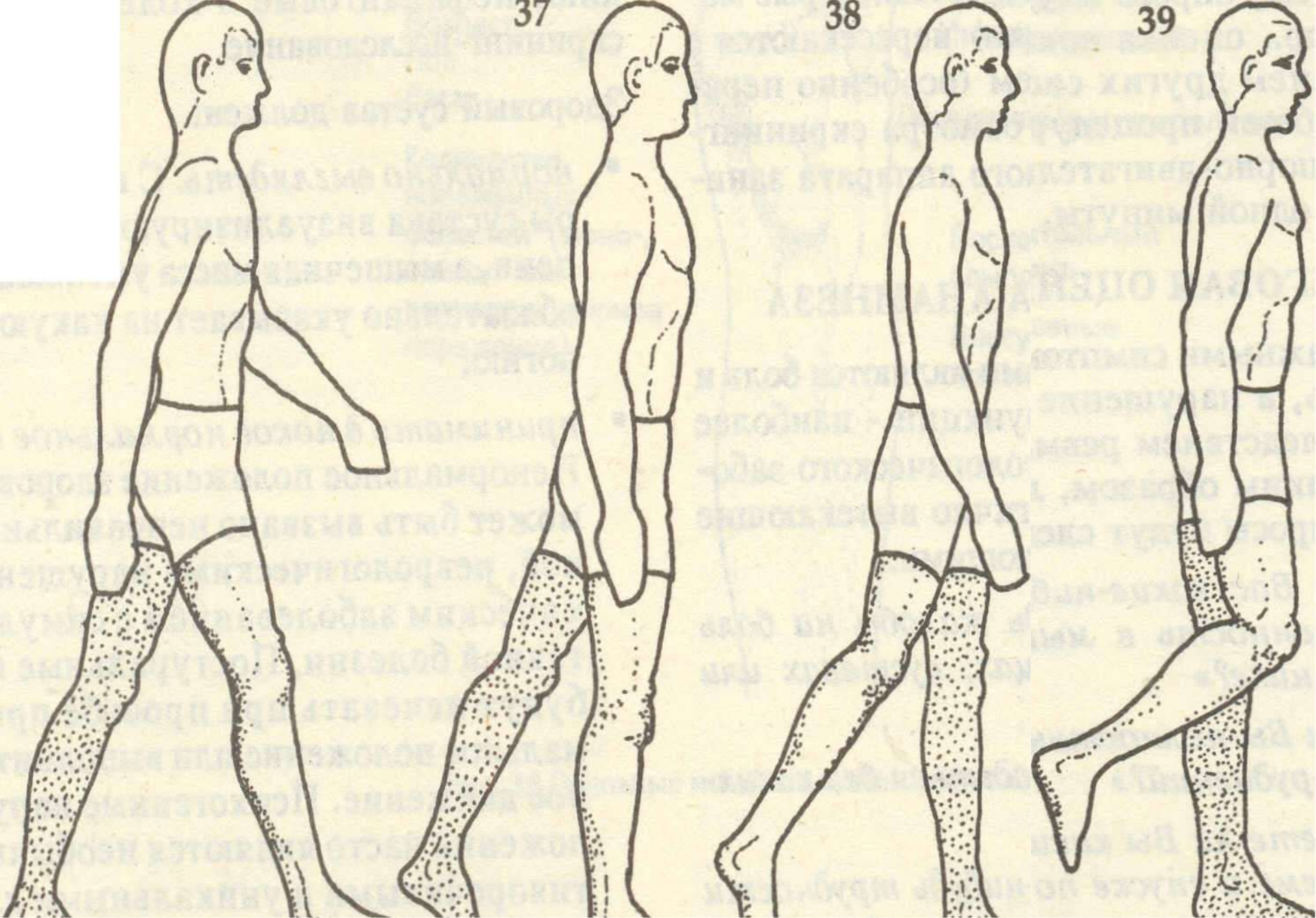
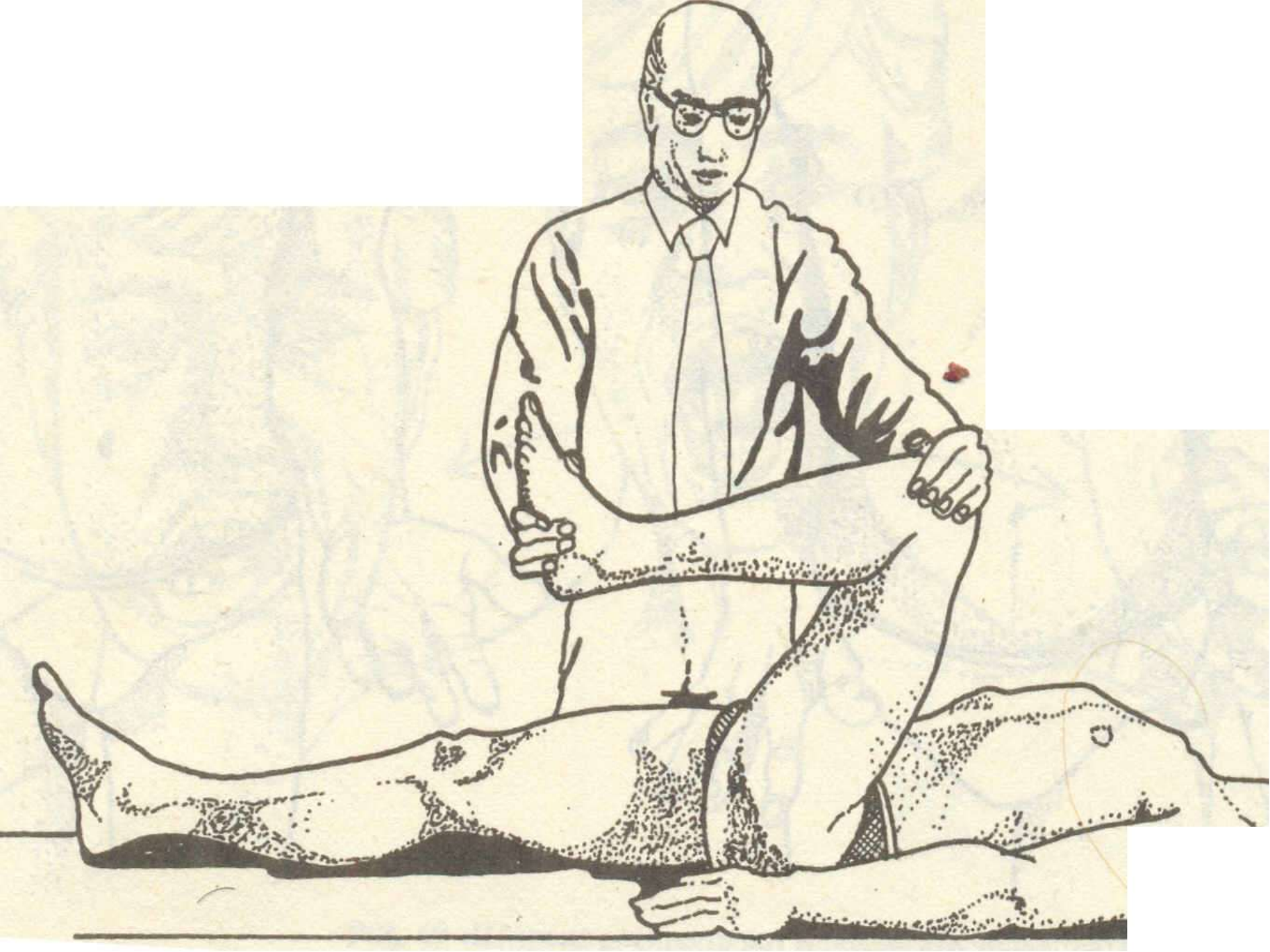


Рис. 36-39 Основные фазы походки (ближайшая нога): (36) фаза касания пятки; (37) фаза нагрузки/стояния; (38) отталкивание носком; (39) фаза переноса.





Заболевания суставов

Первичные

- РА
- Анкилозирующий спондилоартрит (б-нь Бехтерева)
- Артриты, сочетающиеся со спондилитом (**псориатический артрит**, уретроокулосиноввиальный с-м Фиссенже-Леруа)
- Инфекционные и реактивные артриты
- Подагра
- ОА

Вторичные:

- ОРЛ и ХРБС
- ДБСТ (СКВ, ССД, б-нь Шегрена)
- Хр. воспалительных заболеваниях кишечника (ЯК, б-нь Крона)
- Артропатии при неревматических болезнях: аллергические з-ия (сывороточная б-нь), амилоидоз, с-м Морфана, эндокринные з-ия (СД, акромегалия, з-ия ЩЖ), з-ия крови (гемофилия, лейкозы, миелома)
- Паранеопластический с-м
- Профессиональные остеоартрозы (плечевых, локтевых, коленных суставов)
- Хронический гепатит

Ассоциация а/г систем HLA с некоторыми ревматическими заболеваниями

Заболевание	Ассоциации
Ревматизм	A3, A10, A25, B5, B35
Ревматические пороки сердца	A19, B15, DR5, DR7
РА	DR1,2,4, Dw4, Dw14, Dw15, DQw2, B27
СКВ	DR2, DR3, DQw1, 2
Анкилозирующий спондилит	B27
СС	DR5
ОА (уз. Гебердена)	A1, A9

Классификационные критерии РА (ACR/EULAR, 2010)

А. Поражение суставов

- 1 крупный сустав (0 баллов)
- 2-10 крупных суставов (1 балл)
- 1-3 мелких сустава (с вовлечением или без крупных суставов) (2 балла)
- 4-10 мелких суставов (с вовлечением или без крупных суставов) (3 балла)
- Более 10 суставов (по меньшей мере, 1 – мелкий) (5 баллов)

Классификационные критерии РА (ACR/EULAR, 2010)

В. Серологические критерии

- (-) РФ и (-) анти-ЦЦП (0 баллов)
- Слабо (+) РФ или слабо (+) анти-ЦЦП (≤ 3 N) (2 балла)
- Высокие титры РФ или высокие титры анти-ЦЦП (3 балла)

С. Реактанты острой фазы

- Нормальный уровень СРБ и СОЭ (0 баллов)
- Повышенный уровень СРБ или СОЭ (1 балл)

Д. Длительность симптомов

- ≤ 6 недель (0 баллов)
- $\geq$ менее 6 недель (1 балл)

Требуемое количество - 6 баллов

- В России используется классификация РА, адаптированная для клинической практики, 2008г

Классификация РА (АРР, 2008)

Основной диагноз:

- РА серопозитивный (M05.8)
- РА серонегативный (M06.0)
- Особые клинические формы РА:
 - синдром Фелти (M05.0) - РА, спленомегалия, $< L$
 - Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (M06.1)
- РА вероятный (M05.9, M06.4, M06.9)

Особые клинические формы

- **Синдром Фелти** - симптомокомплекс, включающий нейтропению, спленомегалию, гепатомегалию, тяжёлое поражение суставов, внесуставные проявления (васкулит, нейропатия, лёгочный фиброз, синдром Шёгрена), гиперпигментацию кожи нижних конечностей и высокий риск инфекционных осложнений
- **Болезнь Стилла взрослых** - заболевание, характеризующееся рецидивирующей фебрильной лихорадкой, артритом и макулопапулёзной сыпью, высокой лабораторной активностью, серонегативность по РФ

Классификация РА (АРР, 2008)

Клиническая стадия:

- Очень ранняя стадия: длительность болезни < 6 мес
- Ранняя стадия: длительность болезни от 6 мес до 1 года
- Развёрнутая стадия: длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики РА
- Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и > + выраженная деструкция мелких (III-IV Rn стадия) и крупных суставов, осложнения

Степень активности РА (АРР, 2008)

DAS28=

$$=0,56\sqrt{\text{кБС}}+0,28\sqrt{\text{ЧПС}}+0,701\text{ncOЭ}+0,014\text{ООСЗ}$$

Г

где: кБС - количество болезненных суставов

ЧПС – число припухших суставов из 28: плечевые, локтевые, л/запястные, пястнофаланговые, проксимальные межфаланговые, коленные

СОЭ - по методу Вестергрена

ООСЗ – общая оценка больным состояния здоровья в миллиметрах по 100-мм визуальной аналоговой шкале

Степень активности РА (АРР, 2008)

- 0 – ремиссия ($\text{DAS28} < 2,6$)
- 1 – низкая ($2,6 < \text{DAS28} < 3,2$)
- 2 – средняя ($\text{DAS28} = 3,2-5,1$)
- 3 – высокая ($\text{DAS28} > 5,1$)

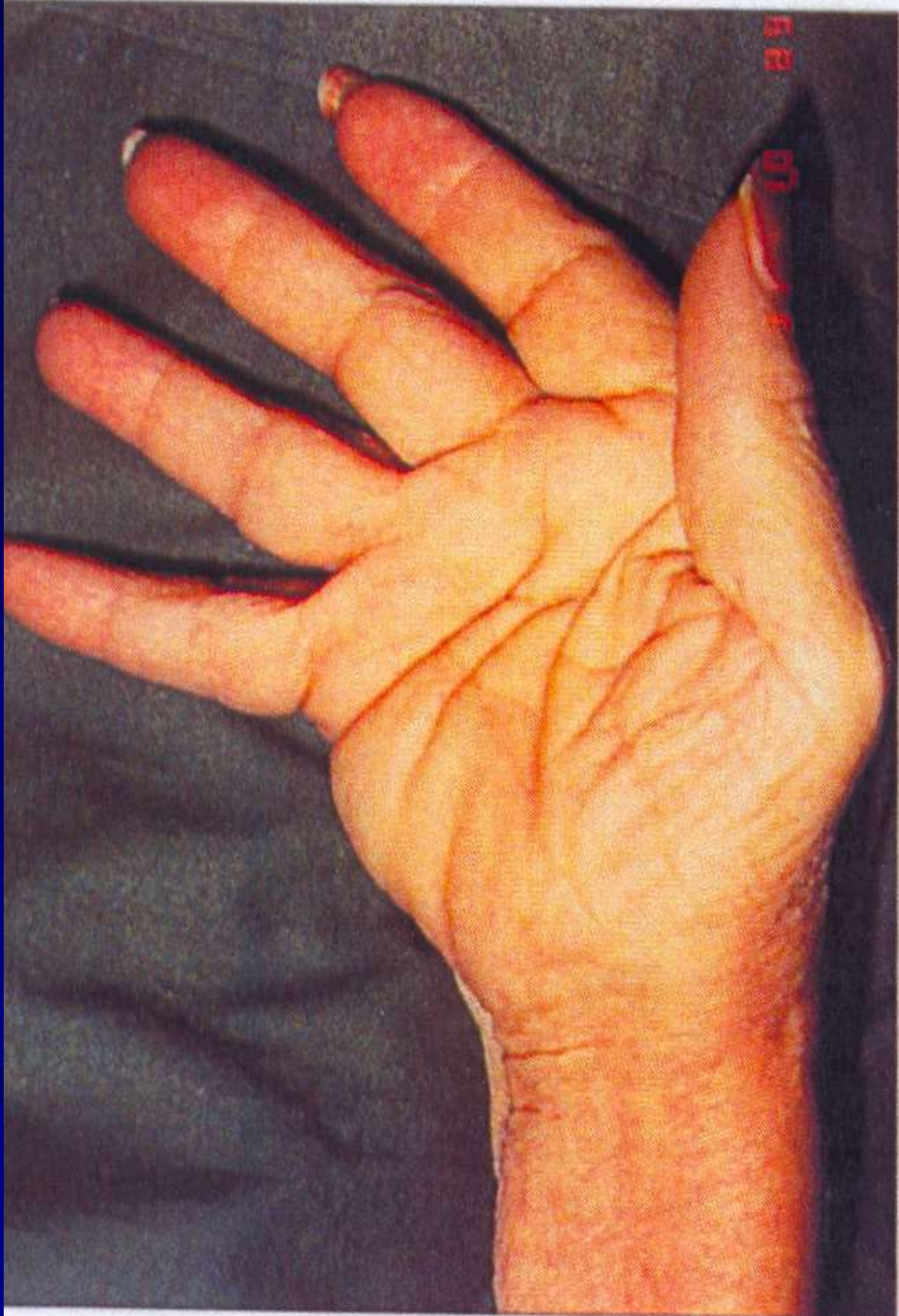
Внесуставные (системные) проявления:

- Ревматоидные узелки
- Кожный васкулит (язвенно-некротический, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит)
- Васкулит других органов
- Невропатия (мононеврит, полиневропатия)
- Плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной)
- Синдром Шегрена
- Поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки)

КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ КРИТЕРИИ РА:

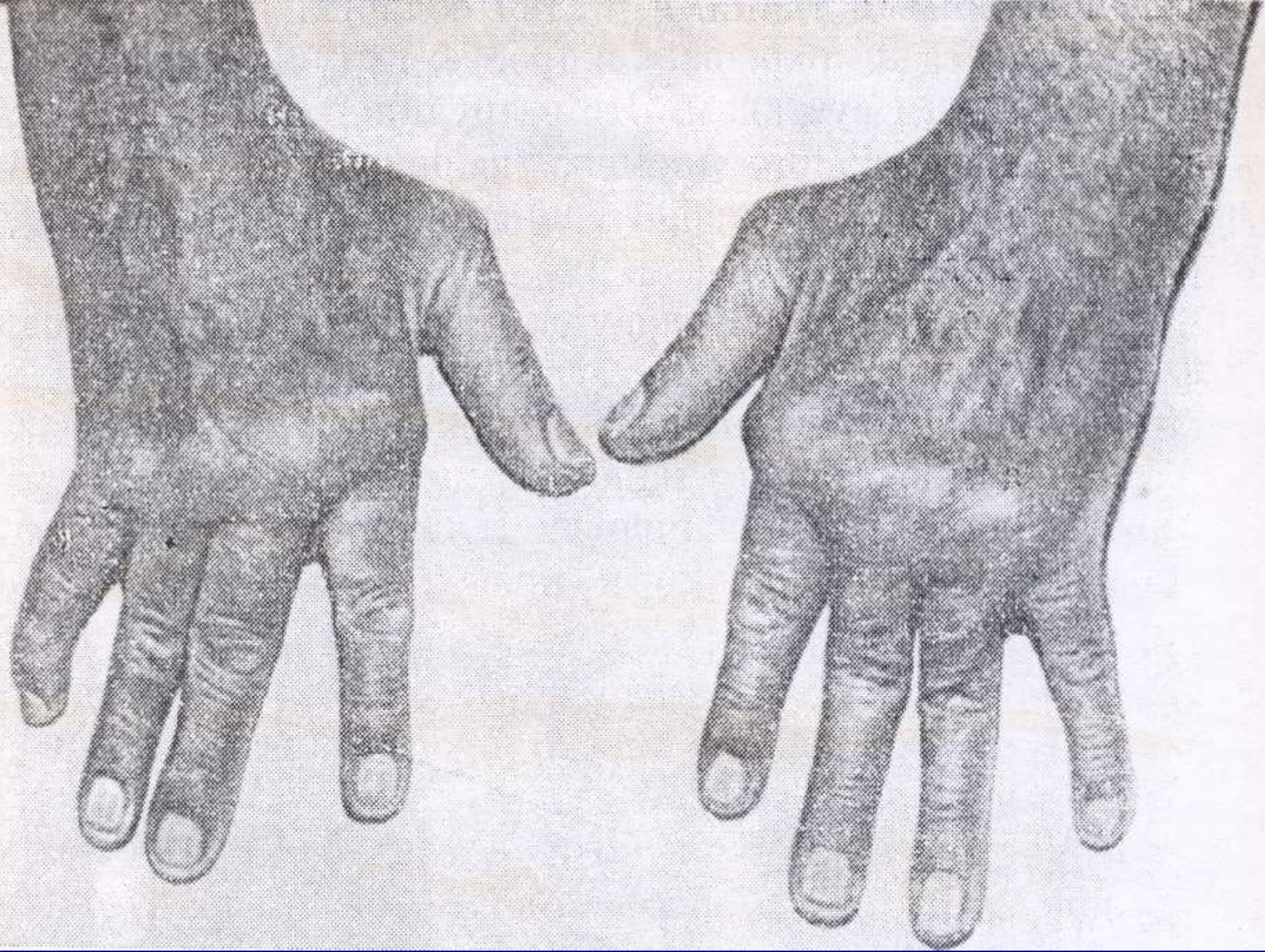
- 1. Утренняя скованность не < 1 часа
- 2. Артрит 3 и $>$ суставов - припухание периартикулярных мягких тканей или наличие жидкости в полости сустава
- 3. Артрит суставов кисти — припухлость хотя бы 1гр следующих суставов: проксимальных м/фаланговых, п/фаланговых, л/запястных



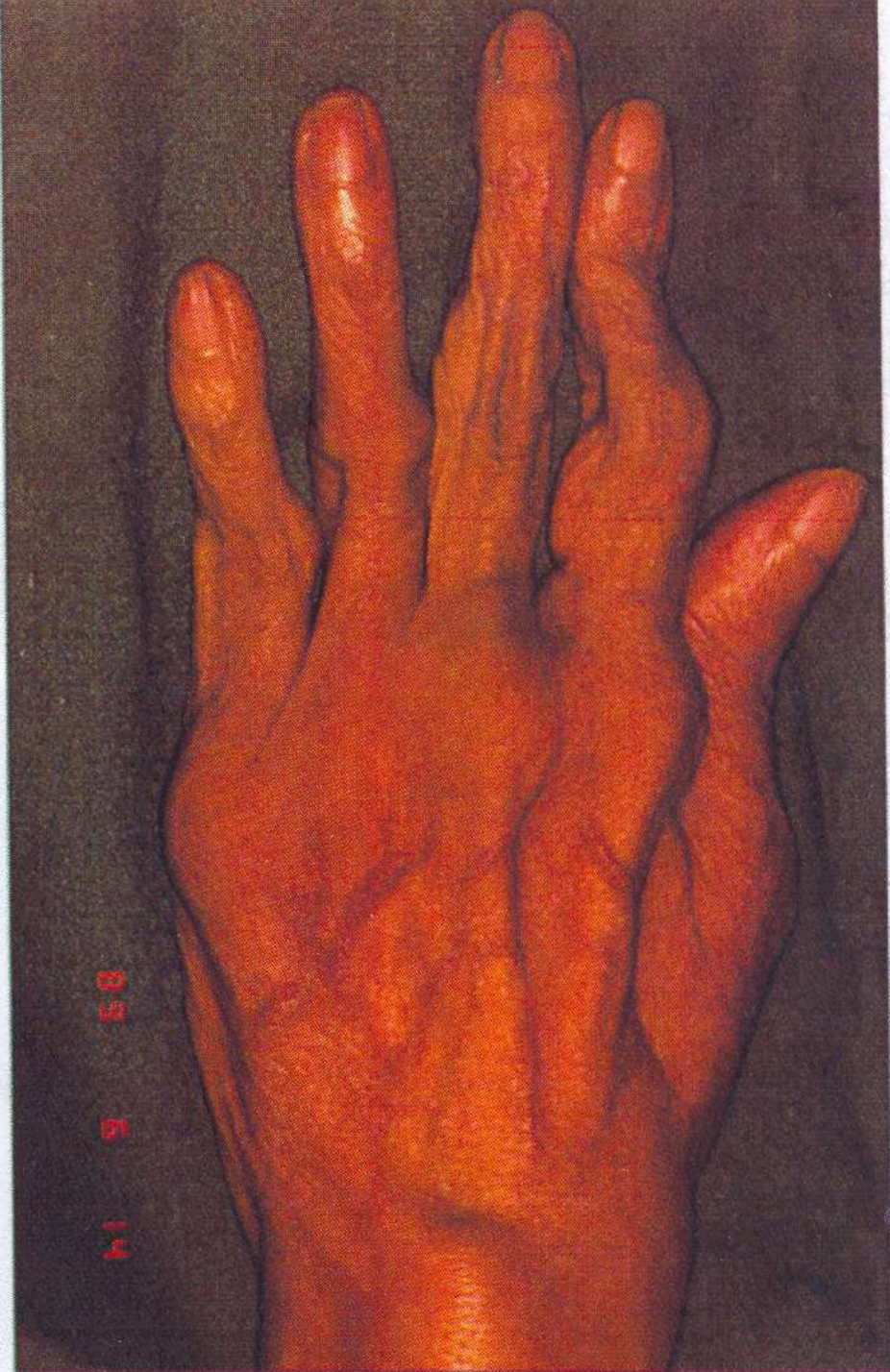
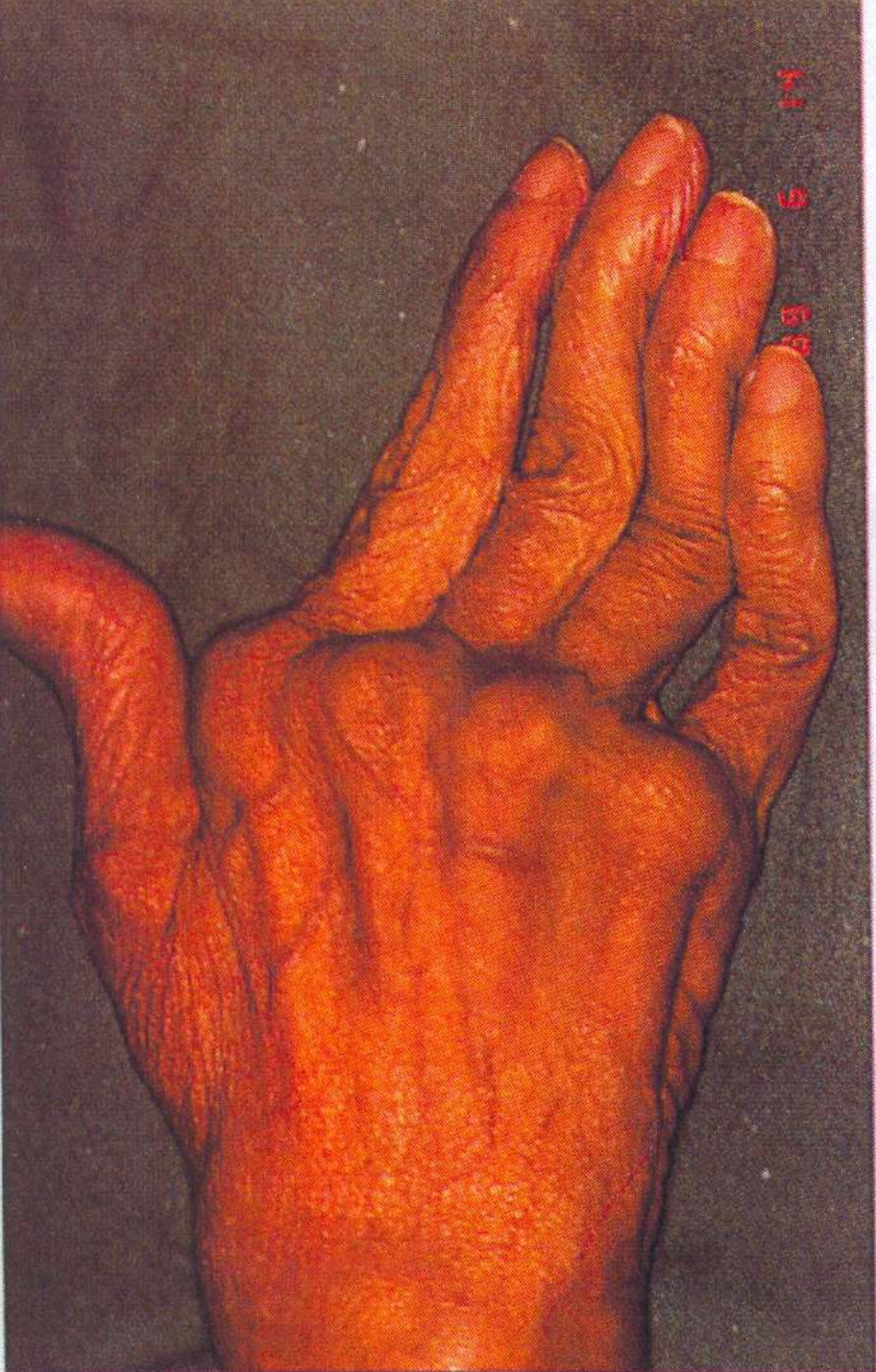


■ 4. Симметричный артрит -

сходное поражение в суставах
справа и слева (билатеральное
поражение проксимальных
м/фаланговых, п/фаланговых или
плюснефаланговых суставов)



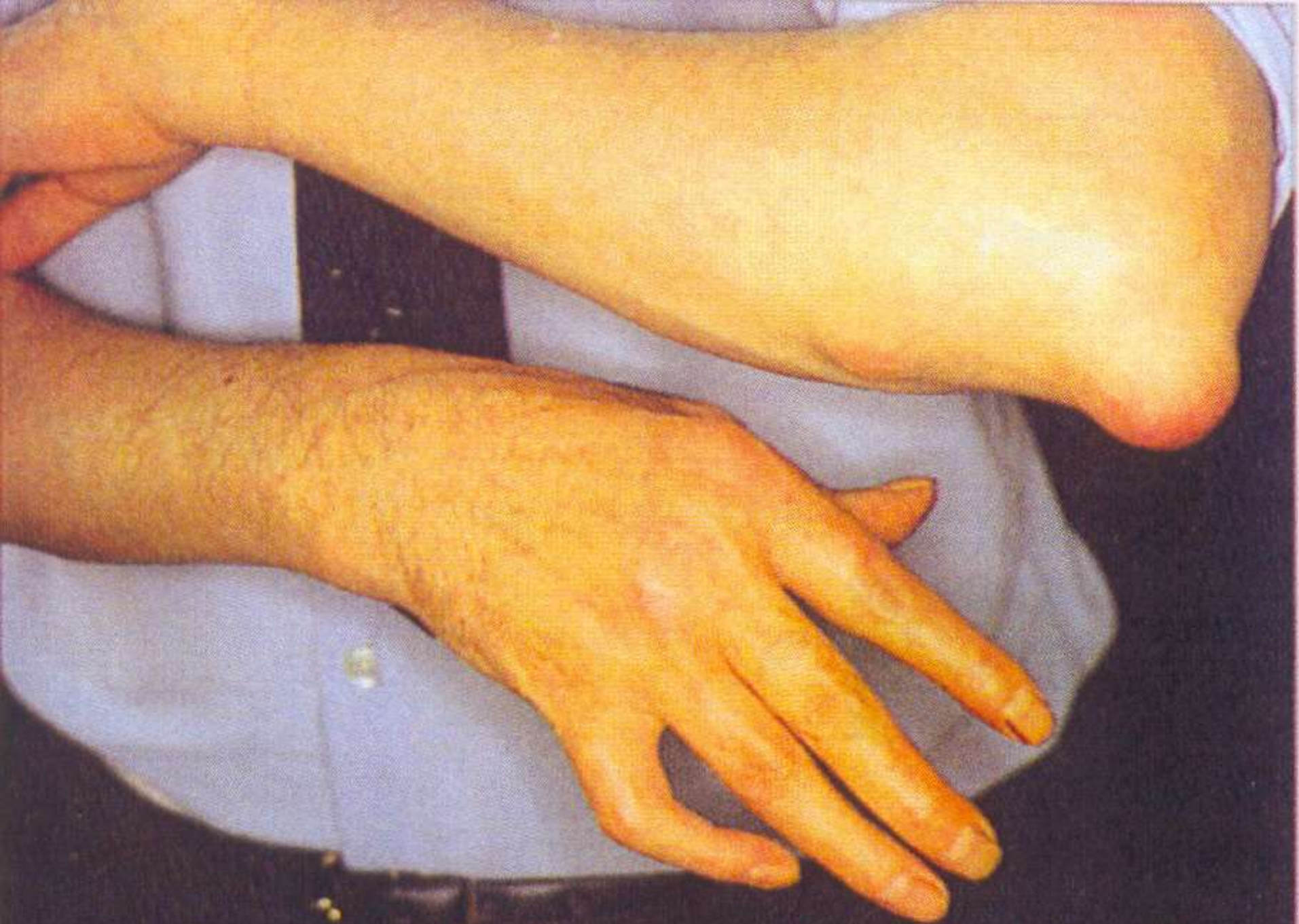






5. Ревматоидные узелки –

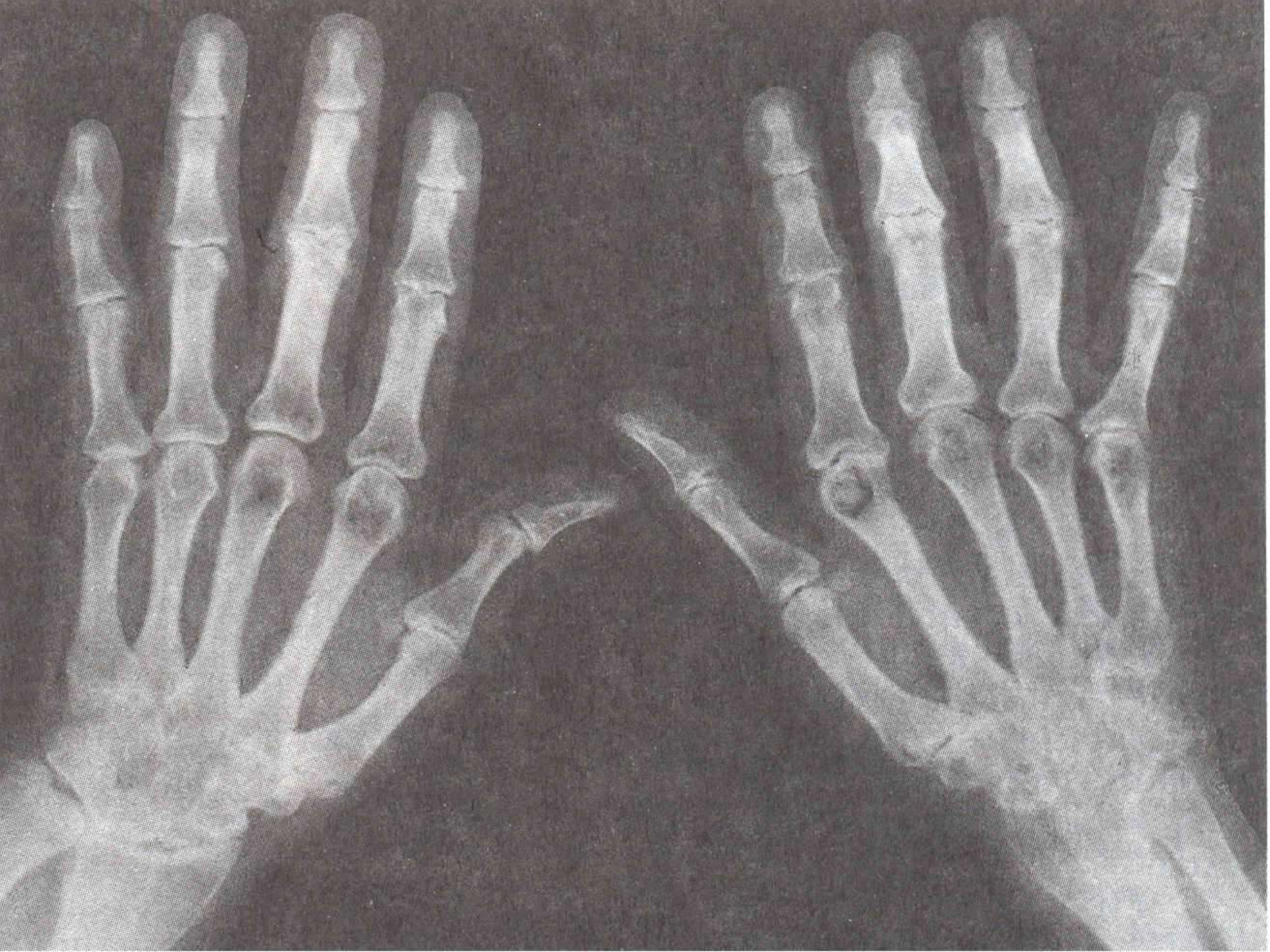
п/к узлы, на разгибательной поверхности предплечья вблизи локтевого сустава или в области др. суставов



■ **6. РФ в сыворотке крови**

■ **7. Rn-изменения** – типичные для РА:
эрозии или кисты (декальцификация
кости), расположенные вблизи
пораженных суставов (прежде всего
в л/запястных и суставах кисти)

4 из 7 критериев = РА
критерии 1-6 не < 6 нед.





Лабораторная диагностика

- Основные диагностические лабораторные биомаркеры РА – определение ревматоидных факторов (РФ) и антител к цитруллинированным белкам (АЦБ)
- АЦЦП – более специфичный и информативный диагностический маркер РА особенно, на ранней стадии болезни, *имеет важное значение для диагностики серонегативного (по РФ) РА, дифф. диагностики РА с др. заболеваниями, прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов и риска кардиоваскулярных осложнений*
- IgM РФ в высоких титрах - для прогнозирования быстропрогрессирующего деструктивного поражения суставов и системных проявлений при РА (может коррелировать с активностью ревматоидного воспаления)

Дополнительная иммунологическая характеристика

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (метод ИФА с использованием в качестве антигена синтетических циклических цитруллинированных пептидов II – III поколения с высокой связывающей активностью с а/телами, ассоциирующимися с РА – АЦЦП₂ и АЦЦП₃):

- АЦЦП-позитивный
- АЦЦП-негативный

N АЦЦП 5-25 ЕД/мл

при тестировании сывороток с помощью ИФА

- Улучшению качества диагностики РА способствует совместное определение **РФ** и **анти-ЦЦП (ССР)** - антител к циклическому цитрулиновому пептиду
Специфичность **анти-ССР** 90-98%

Пример диагноза РА

- Ревматоидный артрит, полиартрит с поражением лучезапястных, коленных, плечевых суставов, мелких суставов кистей и стоп, серопозитивный. Активность II степени (DAS28 = 3,6). Рентгенологическая стадия III. ФК 3.

Критерии DS серонегативных спондилоартритов (Amor B. и соавт.)

- **А. Клинико-анамнестические:**
- 1. Ночные боли в ПО и/или утренняя скованность в пояснице или спине – 1 б
- 2. Олигоартрит асимметричный – 2 б
- 3. Периодические боли в ягодицах – 2 б
- 4. Сосискообразные пальцы на кистях и стопах-2 б

- 5. Талалгии или другие энтезопатии – 2 б
- 6. Ирит – 2 б
- 7. Негонококковый уретрит или цервицит < чем за 1 мес до дебюта артрита – 1 б
- 8. Диарея < чем за 1 мес до дебюта артрита – 1 б
- 9. Наличие в настоящем или в анамнезе псориаза и/или баланита и/или хронического энтероколита – 2 б

■ **Б. Рентгенологические:**

- 10. Сакроилеит (двустор. II ст. или односторонний III-IV стадии) – 3 б

■ **В. Генетические особенности:**

- 11. Наличие HLA-B27 и/или наличие у родственников в анамнезе пельвиоспондилита, с-ма Рейтера, псориаза, увеита, хр. энтероколита- 2 б

Диагностические критерии болезни Бехтерева (95% асс с HLA-B27)

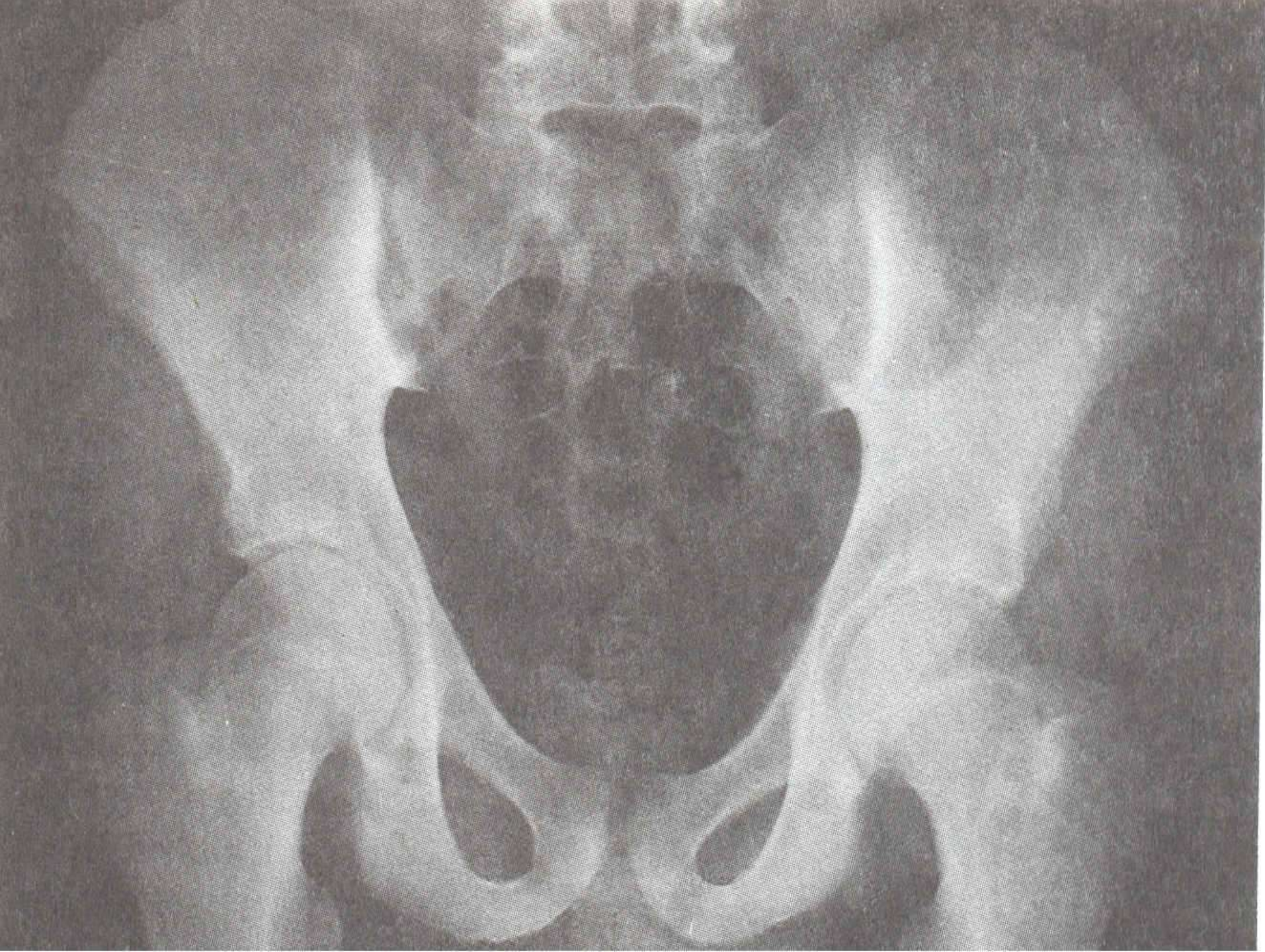
- 1. боль в поясничной области не проходящая в покое (*ночь, утро*), облегчающаяся при движении и длящаяся более 3 мес.
- 2. ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях

- **3. ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки** относительно нормальных величин сообразно возрасту и полу
- **4. двусторонний сакроилеит II-IV стад** (при Rn-гр крестцово-подвздошных суставов – симметричный сакроилеит)

DS достоверен при наличии 4-го признака в сочетании с любым другим из первых трех

- У 1/3 больных – периферический артрит (моно- олигоартрит, но возможен и симметричный полиартрит, напоминающий РА)
- Характерно ощущение скованности в спине по утрам, и после длительного пребывания в сидячем положении (сакроилеит)
- Могут быть приступы острого увеита
- Возможны энтезопатии



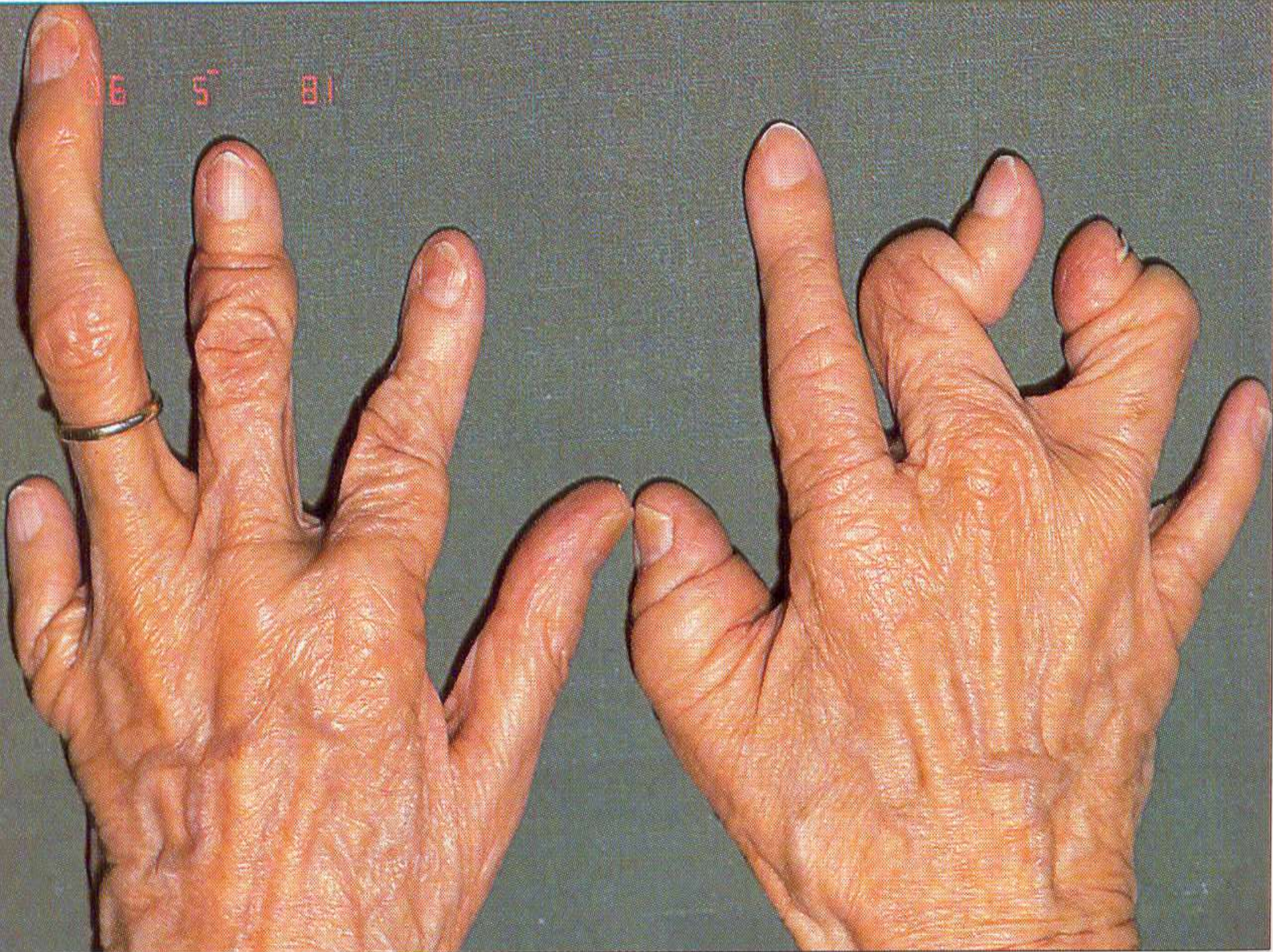


Примеры клинических диагнозов

- Болезнь Бехтерева, медленно прогрессирующее течение, активность II степени, III стадия, ФНС III
- Болезнь Бехтерева, быстро прогрессирующее течение, с висцеральными проявлениями (ирит, аортит), активность III степени, II стадия, ФНС II

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА (артропатии)

- Псориаз: псориатические высыпания на коже, ногтях, псориаз кожи у близких родственников
- Артрит дистальных м/ф суставов пальцев кистей, осевое поражение (3-х суставов одного пальца кистей), разнонаправленные подвывихи пальцев рук, асимметричный хр. артрит



- Багрово-синюшное окрашивание
кожи над пораженными суставами со
слабой пальпаторной
болезненностью, «сосискообразная»
деформация пальцев стоп (и кистей),
гипертермия
- Параллелизм течения суставного и
кожного синдромов

- Боль и утренняя скованность в любом отделе позвоночника не < 3 мес
- РФ (-)
- Акральный остеолит, анкилоз дистальных м/ф суставов кистей и/или плюснефаланговых суставов
- Rn-признаки сакроилеита
- Синдесмофиты или паравертебральные оссификаты

■ При псориатическом артрите часто:

- - поражаются грудиноключичные, крестцово-подвздошные и височно-нижнечелюстные суставы, шейный отдел позвоночника, дистальные межфаланговые суставы кистей и стоп (мутилирующая форма)
- - сочетание с псориатическим поражением ногтей (онихолиз, с-м «напёрстка»)
- - дактилит пальцев кисти или больших пальцев стоп

Примеры диагноза

- Псориатический артрит, полиартритический вариант с системными проявлениями (амилоидоз почек, терминальная почечная недостаточность), тяжёлая форма. Активность II – III ст. ФНС II ст. Распространённый вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия

Подагра

- Чаще у лиц среднего возраста, у М
- В $\geq 50\%$ случаев начало – с поражения I плюснефалангового сустава
- Приступ может провоцировать травма в области сустава
- Приступ чаще начинается ночью, достигая максимума в течение 24 часов
- Без лечения приступы рецидивируют, приводят к хр. деструктивному полиартриту
- Часто связано с метаболическим с-мом

Классификационные критерии диагностики подагры (ACR/EULAR, 2015)

- Шаг 1. Критерии включения: Наличие хотя бы одного эпизода отечности, болезненности или повышенной чувствительности в периферическом суставе
- Шаг 2. Достоверные критерии (при их наличии диагноз заболевания устанавливается без использования нижеприведенных критериев): Обнаружение кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости либо тофусе
- Шаг 3. Прочие критерии (используются в случае отсутствия достоверных критериев):

Клинические:

- Вовлечение суставов во время типичного острого приступа подагры: голеностопный сустав либо суставы средней части стопы (моно- или олигоартрит без вовлечения первого плюснефалангового сустава) – 1 бал
- – первый плюснефаланговый сустав (моно- или олигоартрит – 2 бал



Классификационные критерии диагностики подагры (ACR/EULAR, 2015)

- Особенности типичного острого приступа подагры— эритема, поразившая сустав во время типичного острого приступа подагры (сообщается пациентом, либо фиксируется врачом)— невозможность прикосновения либо надавливания на область пораженного сустава во время типичного острого приступа — значительные трудности при ходьбе или неспособность производить движения в пораженном суставе во время типичного острого приступа (наличие 1 или 3 критериев - 1-3 бал)
- Динамика типичного острого приступа: Наличие ≥ 2 признаков, независимо от противовоспалительной терапии:— продолжительность болевого приступа < 24 часов— разрешение симптомов в течение ≤ 14 дней— полная регрессия симптоматики (до исходного уровня) в межприступный период (1 типичный приступ— 1 балл; рецидивирующие типичные приступы — 2 балла)
- Клинические признаки тофуса: Дренированный, либо гипсообразный подкожный узелок, часто васкуляризированный, с типичной локализацией: суставы, уши, bursa локтевого отростка, подушечки пальцев, сухожилия (представлены — 4 бал)





Классификационные критерии диагностики подагры (ACR/EULAR, 2015)

- Лабораторные: Уровень мочевой кислоты (определяется в тот промежуток времени, когда пациент не получает препараты, снижающие уровень мочевой кислоты): <4 мг/д л ($<0,24$ ммоль/л) 6— <8 мг/д л ($0,36$ — $<0,48$ ммоль/л) 8— <10 мг/д л ($0,48$ — $<0,60$ ммоль/л) ≥ 10 мг/д л ($\geq 0,60$ ммоль/л) — от -4 до 2,3,4 балла
- Анализ синовиальной жидкости — выявление кристаллов моноурата натрия (-2 при (-) результате)
- Методы диагностической визуализации:
- Признаки наличия депонирования уратов: ультразвуковой феномен «двойного контура» или признаки депонирования уратов при использовании метода КТ с двумя источниками излучения (представлены — 4 балла)
- Признаки наличия связанного с подагрой поражения сустава: обнаружение по меньшей мере 1 эрозии во время проведения рентгенографии кистей и/или стоп представлены — 4 балла)



КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА ОСТЕОАРТРОЗА

(Беневоленская Л.И. и др., 1993)

Клинические критерии:

- Боли в суставах, возникающие в конце дня и/или в первую половину ночи
- Боли в суставах, возникающие после механической нагрузки и < в покое
- Деформация суставов за счет костных разрастаний (включая узелки Гебердена и Бушара)

ОА

Причины боли в суставах

СИНОВИТ
(воспаление сустава)

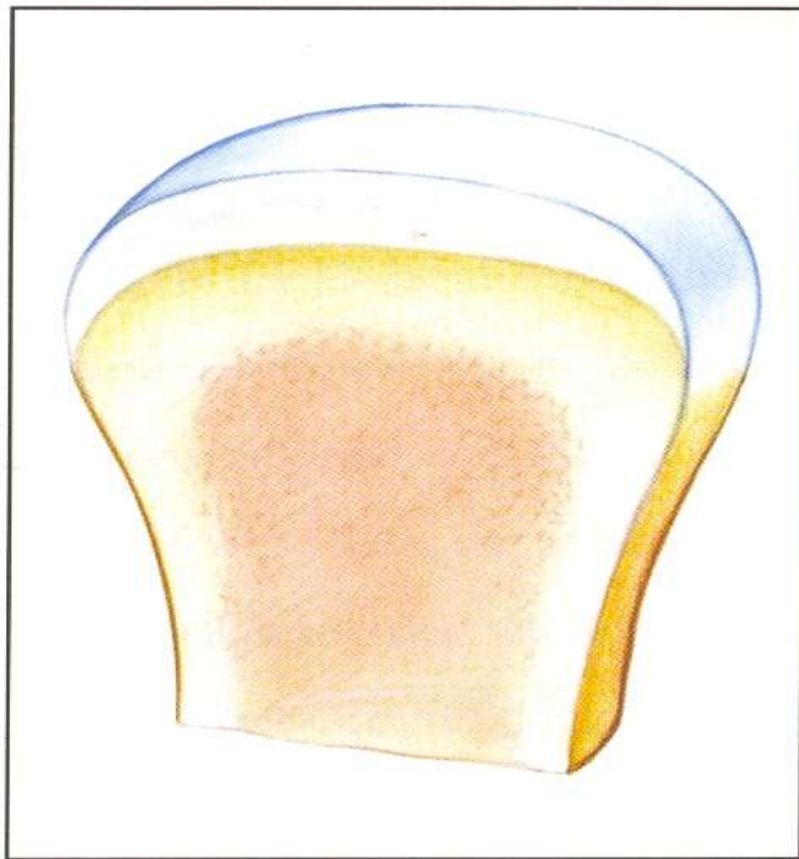
**ВЕНОЗНЫЙ
ЗАСТОЙ**

**СПАЗМ
МЫШЦ**

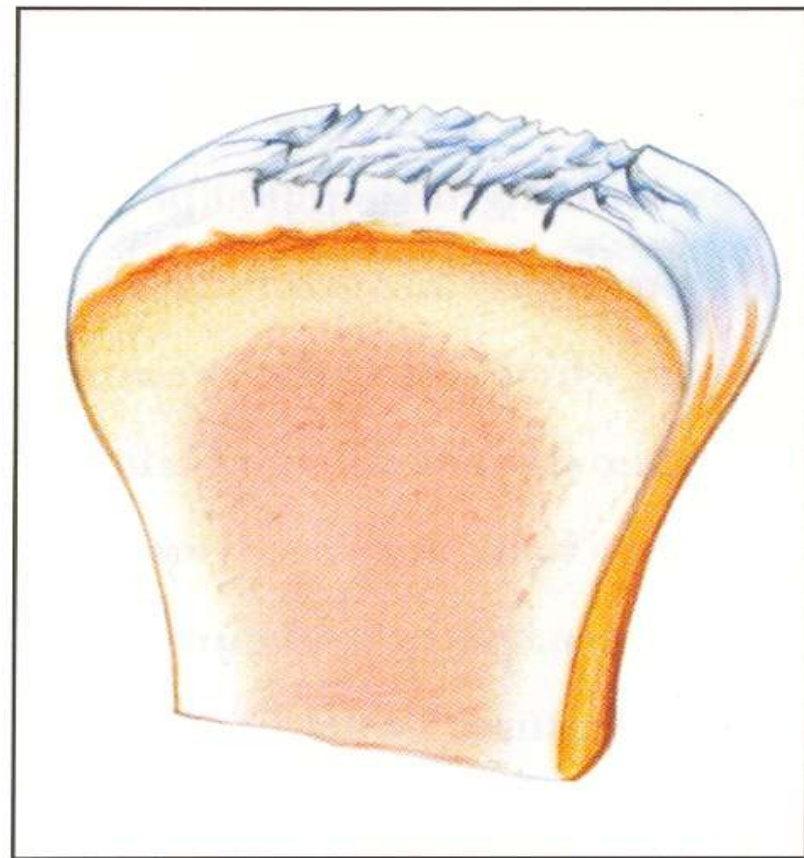
ОСТЕОФИТЫ
(костные разрастания)

**ВОВЛЕЧЕНИЕ ТКАНЕЙ
ОКРУЖАЮЩИХ СУСТАВ**
(мышц, связок)

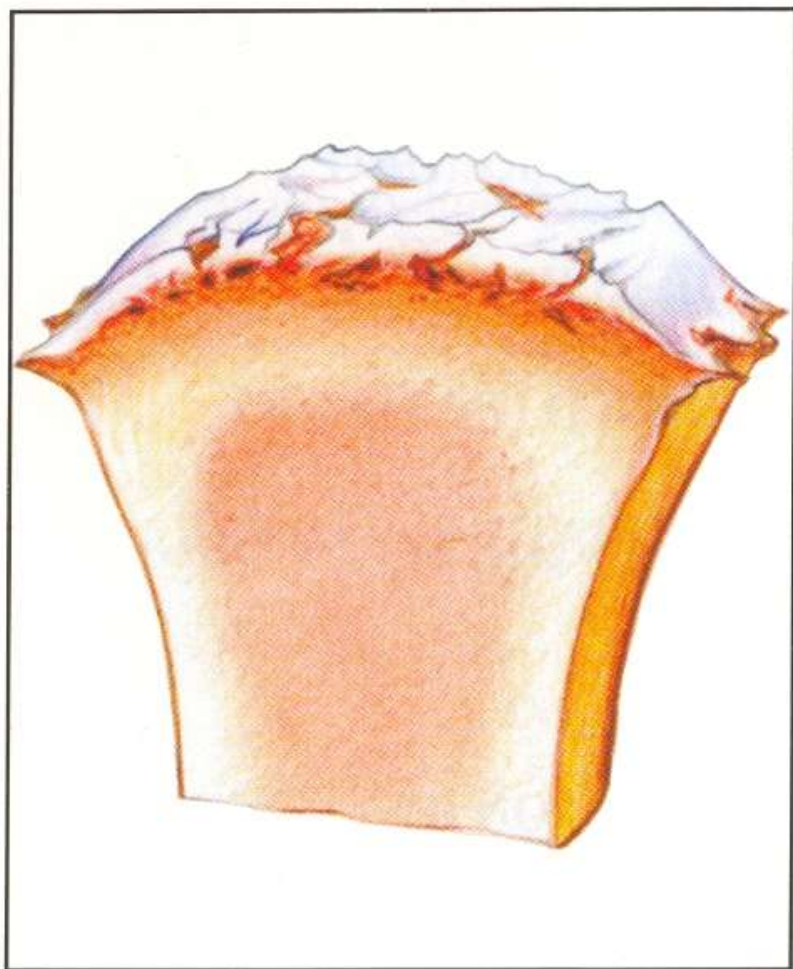




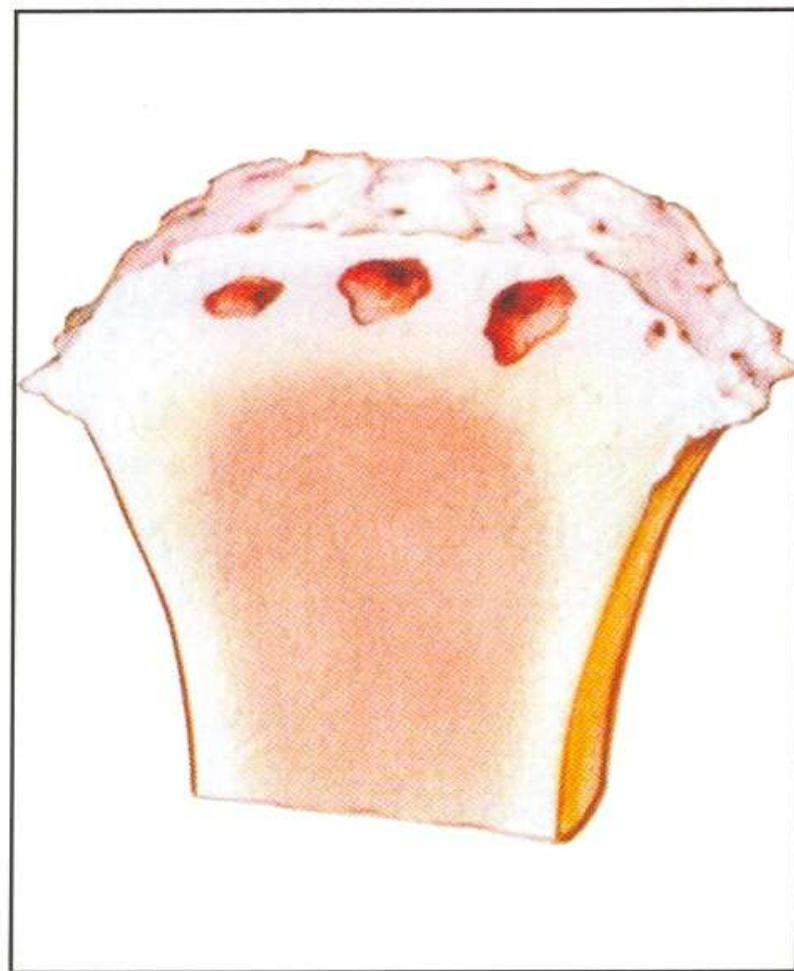
Здоровый сустав



Начальная стадия
остеоартроза



Развернутая стадия
остеоартроза



Стадия глубоких
изменений





Rn критерии:

- Сужение суставной щели
- Остеосклероз
- Остеофитоз

Примечание: критерии 1-2 – основные, 3-дополнительные. Для диагноза ОА наличие первых двух клинических и рентгенологических критериев обязательно

В диагнозе ОА указывают

- Первичный
- Вторичный
- Локализация
- Синовит (при наличии)
- Рентген-стадия
- ФНС
- БС

DS заболеваний суставов

- Жалобы, анамнез, ОСМОТР (локализация поражений, симметричность, степень выраженности – припухлость, дефигурация, деформация)
- Лабораторные исследования
- Rn-исследование суставов, позвоночника, костей таза
- УЗИ суставов
- Артроскопия с исследованием синовиальной жидкости, морфологическая диагностика

Всем больным с артритом

- Развёрнутый анализ крови, мочи, СРБ, РФ (при артрите > 2-х недель – РА, СКВ, б-нь Лайма, ОА с реактивным синовитом?), АНАТ, ураты крови
- Посев кала, выделение хламидий из цервикального канала или со слизистой оболочки мочеиспускательного канала (даже при (-) поражений ЖКТ и мочеполового тракта
- Рn-гр суставов (крестцово-подвздошных, позвоночника)

Анамнез

- Утренняя скованность (> 1 часа)
- Боль при движении и в покое
- Боль в крестцово-подвздошном сочленении в покое
- Предшествующие травмы
- Другие признаки инфекции (фарингит?)
- Феномен Рейно
- Эритема при инсоляции
- Уретрит, ирит, «случайные» связи

При остром артрите у молодых (инфекционный, РеаА):

- Выявление а/тел к иерсиниям, сальмонеллам, кампилобактер
- Выделение хламидий, при необходимости – гонококков
- Выявление а/тел к хламидиям (титр может оставаться высоким длительное время после инфекций)

При вероятности лаймо-боррелиоза, при мигрирующей кольцевидной эритеме:

- А/тела к боррелии (отр. результат на ранне стадии заболевания не исключает б-ни Лайма)
- Повторно IgM, IgG к боррелии
- При предшествующем фебрильном фарингите, шумах в сердце, мигрирующем полиартрите, ЭКГ-изменениях:
- Мазок из зева на стрептококк

При предшествующем фарингите с $\uparrow T^{\circ}$, шумах в сердце, мигрирующем полиартрите, ЭКГ-изменениях (**острая РЛ**):

- Мазок из зева на стрептококк
- ЭКГ, ЭхоКГ
- АСТ (если Ост. ревматическую лихорадку подозревают на основании клиники, (-) результат свидетельствует против неё)
- Рn-гр органов грудной клетки

При эритеме после инсоляции, феномен Рейно (**СКВ**):

- Rn-гр органов грудной клетки
- Выявление АНАТ (не рекомендуется при наличии локальных проявлений и (-) системных проявлений)
- Изменения в крови, сильные ночные боли (лейкоз):
- L формула, тромбоциты
- Rn-гр суставов (при необходимости)

Основные методы лечения заболеваний суставов

- Фармакотерапия:
- Базисные противовоспалительные препараты (БПВП)
- НПВП
- ГКС
- Противоподагрические средства:
- Подавляющие синтез мочевой к-ты – аллопуринол
- Усиливающие выведение уратов с мочой – пробенецид, сульфинпиразон, бензбромарон (хипурик, дизурик)

- Локальная лекарственная терапия
- Физиотерапия
- Бальнеотерапия
- Реабилитация

- *Эффективность терапии (по стандартизованным индексам активности) оценивают каждые 1 – 3 месяца до достижения состояния ремиссии (или низкой активности), затем каждые 3 - 6 месяцев*
- *Для оценки ремиссии следует использовать критерии ACR/EULAR (2011)*
- *Снижение активности РА на фоне лечения в течение первых 3-х месяцев, ассоциируется с развитием ремиссии, через 12-24 месяца*

Терапия БПВП

- рекомендована всем пациентам с РА (включая пациентов с высокой вероятностью развития РА), назначается как можно раньше, не позднее чем через 3–6 мес от момента появления симптомов поражения суставов (Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – A)
- **Метотрексат (МТ) – препарат «первой линии», рекомендован всем пациентам с диагнозом РА (I A)**
- Метотрексат рекомендован пациентам с НДА (недифф. артрит), при высокой вероятности развития РА (III C).
- Рекомендовано информировать пациентов о достоинствах терапии и возможных нежелательных реакциях (НР)
- Назначение МТ должно быть индивидуализированным
- При отсутствии риска НР (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени, гематологические нарушения и др.) лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/нед с быстрым увеличением дозы (по 2,5–5 мг каждые 2–4 нед) до 25–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости

- В начале лечения или при увеличении дозы МТ: определять АЛТ/АСТ, креатинин, общий анализ крови каждые 1–1,5 месяца до достижения стабильной дозы МТ, затем - каждые 3 месяца
- Лечение МТ следует прервать при превышении концентрацией АЛТ/АСТ верхней границы нормы (ВГН) более чем в 3 раза; возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации лабораторных показателей
- При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ >3 ВГН следует скорректировать дозу МТ
- Применение МТ противопоказано у женщин, которые планируют беременность
- На фоне лечения МТ настоятельно рекомендован прием фолиевой кислоты (не менее 5 мг/неделя), которую следует назначать не ранее, чем через 24 ч после приема МТ (уровень доказательности А)

- У пациентов с активным РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза и резистентность к монотерапии МТ (включая подкожную форму препарата), в максимально эффективной дозе в течение не менее 3-х месяцев, **целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП (СУЛЬФ и ГХ- гидроксихлорохин «Плаквенил») в сочетании с ГК или без ГК (I A)**
- **При наличии противопоказаний для назначения МТ или плохой переносимости препарата - лефлуномид (ЛЕФ) 20 мг/день или сульфасалазин (СУЛЬФ) 3-4 г/день (I A)**
- Применение ГХ рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с МТ (II B)
- **СУЛЬФ и ГХ можно применять во время беременности**

ГИБП

генно-инженерные биологические препараты

- Назначают при недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности) или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) или комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП (I A)
- *До назначения ГИБП или ингибитора JAK киназы (тофацитиниб), МТ (включая подкожную форму МТ) или МТ в комбинации со стандартными БПВП (СУЛЬФ или СУЛЬФ и ГХ) должны применяться в адекватных дозах в течение не менее 6 месяцев*
- Препарат выбора для монотерапии ГИБП - Тоцилизумаб

- При противопоказаниях и плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарат) и других БПВП, возможно проведение монотерапии ГИБП или ТОФА
- **Препарат выбора для монотерапии ГИБП - Тоцилизумаб (ТЦЗ)**
- При наличии противопоказаний (или развития НР) для назначения ТЗЦ, возможна монотерапия другими ГИБП (АДА, ЭТЦ, ЦЗП или АБЦ), которые официально зарегистрированы для монотерапии РА
- АБЦ - абатацепт
- АДА – адалимумаб ИНФ – инфликсимаб РТМ – ритуксимаб
- тсБПВП – таргетные синтетические БПВП
- ТЦЗ – тоцилизумаб ЦЗП – цертолизумаба пегол ЭТЦ – этанерцепт

Биологические агенты

■ Ингибиторы ФНО- α :

- инфликсимаб
- адалимумаб

■ Ингибитор активации В-клеток:

- ритуксимаб

< воспаление, деструкции суставов,
индуцируют ремиссию ч/з 4 нед или
сразу после инфузии

Инфликсимаб - Ремикейд (Remicade)

Иммуномодулятор

Химерные мышино-человеческие IgG1 моноклональные а/т высокоафинные к ФНО- α , образует устойчивый комплекс с ФНО- α . Может модулировать апоптоз синовиальных клеток и тормозить синовиальную гиперплазию, ↓ концентрацию ИЛ-1,6,8, оксида азота, коллагеназы и др. индукторов воспаления и тканевой деструкции и уровень растворимых форм молекул адгезии (ICAM-1 и E-селектина), отражающих активацию сосудистого эндотелия

Противопоказания

- Гиперчувствительность (в том числе к др. мышинным белкам)
- Сепсис
- Клинически выраженное инфекционное заболевание или абсцесс
- Беременность
- Кормление грудью
- Безопасность и эффективность у детей не определены

Нейтрализация ИЛ-1

- Анакинра (кинерет) – рекомбинантные человеческие антагонисты рецептора ИЛ-1 п/к 100мг/сут длительно, но ($\pm$)
- Рилонацепт – растворимый рецептор к ИЛ-1 п/к 2,2 мг/кг 1 раз\нед (ЮРА с системными проявлениями) - проходит изучение

Противопоказаниями для назначения ГИБП

- Активные инфекции (включая кожные), сепсис, ТБС, гепатиты В и С, ВИЧ
- Гиперчувствительность к белковому компоненту ГИБП или другим компонентам раствора
- Иммунодефицитные состояния: гипогаммаглобулинемия, низкий уровень CD4 и CD8 лимфоцитов
- Печеночная недостаточность: увеличение АЛТ и АСТ > 5
- Выраженные гематологические нарушения: снижение числа лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, абсолютного числа нейтрофилов $< 2 \times 10^9/\text{л}$
- Рассеянный склероз в анамнезе
- СКВ в анамнезе, увеличение титров АНФ
- Умеренная/тяжелая застойная СН (III-IV классы NYHA)
- Онкологические заболевания (за исключением немеланомного рака кожи) в анамнезе (в течение последних 10 лет) (все ГИБП)

Лефлуномид – арава

("Aventis", Германия)

Иммуномодулятор, в меньшей степени
иммунодепрессант, созданный специально для
лечения РА (а/пролиф. и противовосп.)

Дериват изоксазола, ↓ синтез пиримидина, что ведет
к торможению пролиферации активированных Т-
клеток, ↓ синтез провоспалительных цитокинов (α-
ФНО), ↓ Т-зависимый синтез а/тел В-клетками, что
ведет к угнетению ЦОГ-2

Это пролекарство в ЖКТ и плазме быстро
превращается в активный метаболит –
малононитриламид
(A77 1726)

4. **Сандиммун** — циклоспорин (иммуносупрессор, 11 АМК) с 3 до 5 мг/кг веса в 2 приема 12 нед (таб 0,025, 0,05, 0,1 и ампулы по 1 и 5 мл /0,05/)

Б. Немедикаментозная и локальная терапия

Плазмаферез: 3-4 процедуры с интервалом 3-5 дней

Глюкокортикоиды (ГК)

- **Назначение и последующая терапия ГК при РА должно проводиться только врачами-ревматологами**
- При раннем РА лечение ГК следует проводить в комбинации с МТ (или другими БПВП) в течение времени, необходимого для развития эффекта БПВП (bridge-терапия), и коротким курсом при обострении заболевания в любой стадии РА
- ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позднее, чем через 6 месяцев от начала терапии)
- Применение ГК в комбинации с МТ при РА позволяет повысить эффективность терапии по сравнению с монотерапией МТ и улучшить переносимость терапии МТ
- **Проведение монотерапии ГК не рекомендуется**
- **У всех пациентов РА, принимающие ГК (> 3-х месяцев, в дозе > 5 мг/день), должна проводиться профилактика (препараты кальция и витамина D) и, при необходимости, лечение глюкокортикоидного остеопороза (антиостеопоретическая терапия)**

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ГКС:

- Обусловленные гиперкортицизмом (лекарственный с-м Иценко- Кушинга) и подавлением активности собственной гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы:
- ожирение, лунообразное лицо, угри, гирсутизм или вирилизация, импотенция, нарушение менструального цикла, гипергликемия, потеря калия и задержка натрия, гиперлипидемия, жировая дистрофия печени; системный остеопороз, аваскулярные некрозы костей, миопатия
- ЯБ желудка и ДПК, кишечника, панкреатит
- АГ, дистрофия миокарда
- нарушения настроения, психоз, судороги
- эритема лица, истончение и ранимость кожи, экхимозы, стрии, панникулит, замедленное заживление ран
- задняя подкапсулярная катаракта, повышение ВГД, экзофтальм
- учащение и утяжеление инфекций
- Синдром отмены (механизм неясен) - анорексия, тошнота, заторможенность, генерализованные боли в костях и мышцах, общая слабость

Во избежание синдрома отмены снижение дозы ГКС проводят медленно (на 1,25-2,5 мг преднизолона в 1-3 нед при (-) признаков обострения заболевания)

Классификация НПВС

Препарат	Дозы (мг/сут)	Кратность приема
Производные кислот		
Салициловая кислота (аспирин)	1000-4000 (6000)	3-4
Арилуксусная кислота Диклофенак (вольтарен, ортофен)	75-150	2-3
Гетероарилуксусная кислота Кеторолак (кетанов)	15-150	4
Арилпропионовая кислота Ибупрофен (бруфен) Кетопрофен (кетонал) Напроксен Флурбипрофен (флугалин)	1200-2400 100-400 250-1500 100-300	3-6 3-4 2 2-3
Индолуксусная кислота Индометацин (метиндол) Сулиндак (клинорил)	50-200 300-400	2-4 2

Эноловые кислоты		
<i>Оксикамы</i>		
Пироксикам	20-40	1
Лорноксикам (ксефокам)	8-16	2
Мелоксикам (мовалис)	7,5-15	1
<i>Пиразолонь</i>		
Фенилбутазон (бутадион)	200-800	1- 4
Некислотные производные		
Сульфонанилиды		
Нимесулид (нимесил, месулид, найз)	100-200	2
Специфический ингибитор ЦОГ-2		
Целекоксиб (целебрекс)	200-400	2
Эторикоксиб (аркоксиа)	60,90,120	1

Принципы назначения НПВС:

- Применять возможно меньшие дозы НПВС
- Применять НПВС во время или после еды
- Не комбинировать НПВС друг с другом
- Синхронизировать назначение НПВС с ритмом клинической активности
- Прогнозировать побочные эффекты НПВС (группа риска: возраст старше 60 лет, патология ЖКТ в анамнезе, назначение высоких доз НПВС, сочетание с ГКС)

- Использовать селективные ингибиторы ЦОГ – 2
- При высоком риске, по возможности, использовать мизопростол (сайтотек), при невозможности - омепрозол
- При поражении ЖКТ назначают антациды, омепрозол; переходят на ректальную форму НПВС

Осложнения НПВС

- **Осложнения со стороны ЖКТ:**
НПВС – гастропатия (диспепсия, боли, эрозии, язвы, кровотечения, перфорация)
- **Поражение почек:** АГ, нарушение функции почек, некроз сосочков почек, интерстициальный нефрит
- **Гиперчувствительность:** крапивница, бронхиальная астма, анафилаксия

- **Кожные проявления:** неспецифическая сыпь, зуд
- **Поражение ЦНС:** головные боли, головокружение, депрессия, деперсонализация
- **Поражение печени:** повышение АСТ, АЛТ, лекарственный гепатит (редко)
- **Гематологические нарушения (редко):** агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия

■ Внутрисуставное введение ГКС:

дипроспан, кеналог

■ Аппликации димексида (диметилсульфоксида)

■ Лазеротерапия

■ При агрессивных формах:

- Пульс-терапия ГКС и/или циклофосфаном
- Моноклональные антитела (ФНО-альфа)
- Рекомбинантный интерферон, ремикейда

■ Реабилитация

- ЛФК, трудотерапия
- Атермическая ФТ: низкочастотные импульсные токи, ультразвук

■ Ортопедохирургическое лечение

Синовэктомия, артродез,
эндопротезирование

Лечение подагры

1. Терапия

Уменьшение уратов в организме при:
частых атаках (3 и более раз в году);
урикемия более 8 мг%;
прогрессирование артрита, рост тофусов;
поражение почек

а) купирование атаки (острого приступа):

АСК не менее 4,0 сутки

Бутадион 0,45-0,6 (первые сутки); реопирин;

Индометацин, ибупрофен 1200 мг/сутки;

Напроксен 500-1000 мг/сутки, вольтарен 150-200 мг/сутки;

компрессы с 50 % раствором димексида,
медицинской желчью

б) урикозурические средства:

аспирин > 4 г/сутки;

Этамид 0,7: 2т. по 0,35 3-4 раза в день курсами по 10-14 дней с перерывом 1-2 недели;

Уродан 1 ч.л. 3-4 раза в день; бензбромарон 0,2 2-3 раза в день с уменьшением дозы

в) урикодепрессанты (урикостатики)

аллопуринол 0,2 - 0,8 сут с пересмотром дозы

алломарон (аллопуринол + бензбромарон) 1 таб/день

2.ФТЛ:

- фонофорез с ГКС (гидрокортизон);
- электрофорез с хлористым кальцием;
- апликации с ДМС

3. При достижении ремиссии:

- бальнеотерапия (родон, сероводород);
- массаж

I. Базисная терапия остеоартроза (ОА):

1. Разгрузка сустава: ограничение ходьбы, стояния, подъема и спуска по лестнице, ношение тяжестей; периодический отдых; снижение веса; смена профессии

Препараты, модифицирующие симптомы болезни

Быстродействующие	Медленнодействующие
Анальгетики	Хондроитин сульфат
НПВП	Глюкозамин
Трамадол	Неомыляющиеся соединения сои/авокадо
	Диацереин
	Гиалуроновая к-та

■ 2. Влияние на метаболизм хряща - хондропротекторы в I и II стадии

а) румалон, мукартрин, артепарон, хондролон;

■ б) хондропротекторы II поколения- структурно-модифицирующие:

Структум (хондроитин сульфат Na),

Дона (глюкозамина сульфат),

Артра и Хондро (содержат оба компонента)

Алфлутоп (хондроитин сульфат + гиалуроновая к-та)

2 мл*2р/нед №5 + 1 мл в/м в остальные дни недели
№ 20

Курсы 2-3 раза в год

Дона – глюкозамина сульфат

Rottapharm

- Стимулирует синтез протеогликанов
- Аминомоносахар, естественный компонент суставного хряща
- Антикатаболические и иммуномодулирующие свойства
- Структурно-модифицирующее средство (ингибирует провоспалительные цитокины –интерлейкин-1 β)
- 1 пакет (саше) 1500 мг - в 200 мл воды x 1р/сут за 20 мин до еды или по 1 таб 750 мг x 2 р/сут 4 – 12 нед, 2-3 раза в год (до 3-х лет)
- в/м 1 амп (400 мг/2 мл) + 1 амп растворителя x 2-3 р/нед 4-6 нед

- **3. При вторичных ОА лечение основного патологического процесса:** подагры, артритов, травм, неврологических и эндокринных заболеваний
- **4. Коррекция нарушений статики и врожденных аномалии:** ортопедохирургические методы лечения сколиоза, плоскостопия, аномалии развития и порочных положений суставов

■ 5. Физиотерапия:

ДДТ, индуктотерапия, фонофорез гидрокартизона, парафинотерапия и пелотерапия (лечебные грязи - пелоиды)

■ 6. Бальнеотерапия:

сульфидные, хлористые, натриевые, йодобромные, родоновые ванны

■ 7. Внутрисуставные введения лекарственных препаратов:

- гидрокортизон от 2 до 5 раз через 7-10 дней;
 - контрикал, гордокс по 25000 – № 5
 - поливинилпирролидон: в коленный сустав по 5 мл 15% раствора 1 раз/нед с 1 мл (25 мг) гидрокортизона 4 - 6 сеансов;
 - дипроспан, кеналог
- восстанавливающие вязкую среду в суставе препараты гиалуроната Na: остенил (Швейцария), синвиск (США) - № 3 – 5 1 раз/нед

8. Улучшение функции суставов:

- а) укрепление мышц: массаж, ЛФК, плавание, велосипед;
- б) ортопедо-хирургическое лечение: остеотомия, эндопротезирование и др.

9. У лиц пожилого возраста необходимо помнить о возможности развития сенильного остеопороза

Реабилитация

- Медицинская (восстановительное лечение – медикаментозное, физиотерапия, ЛФК, массаж)
- Социальная реабилитация (трудовая)
- Курортные факторы (грязи, сероводородные, углекислые, рапные ванны, ЛФК, массаж, терренкур)

Диспансеризация

- 1 группа – здоровые
- 2 группа – имеющие факторы риска
- 3 группа – нуждающиеся в амбулаторном обследовании (лечении)
- 4 группа - нуждающиеся в стационарном обследовании (лечении)
- 5 группа – нуждающиеся в высококвалифицированной (специализ.) медицинской помощи

Задания

- 1. Назовите иммунологические маркеры при ревматоидном артрите
- 2. Перечислите критерии диагностики ревматоидного артрита
- 3. Укажите классификационные критерии подагры

Литература

Основная литература:

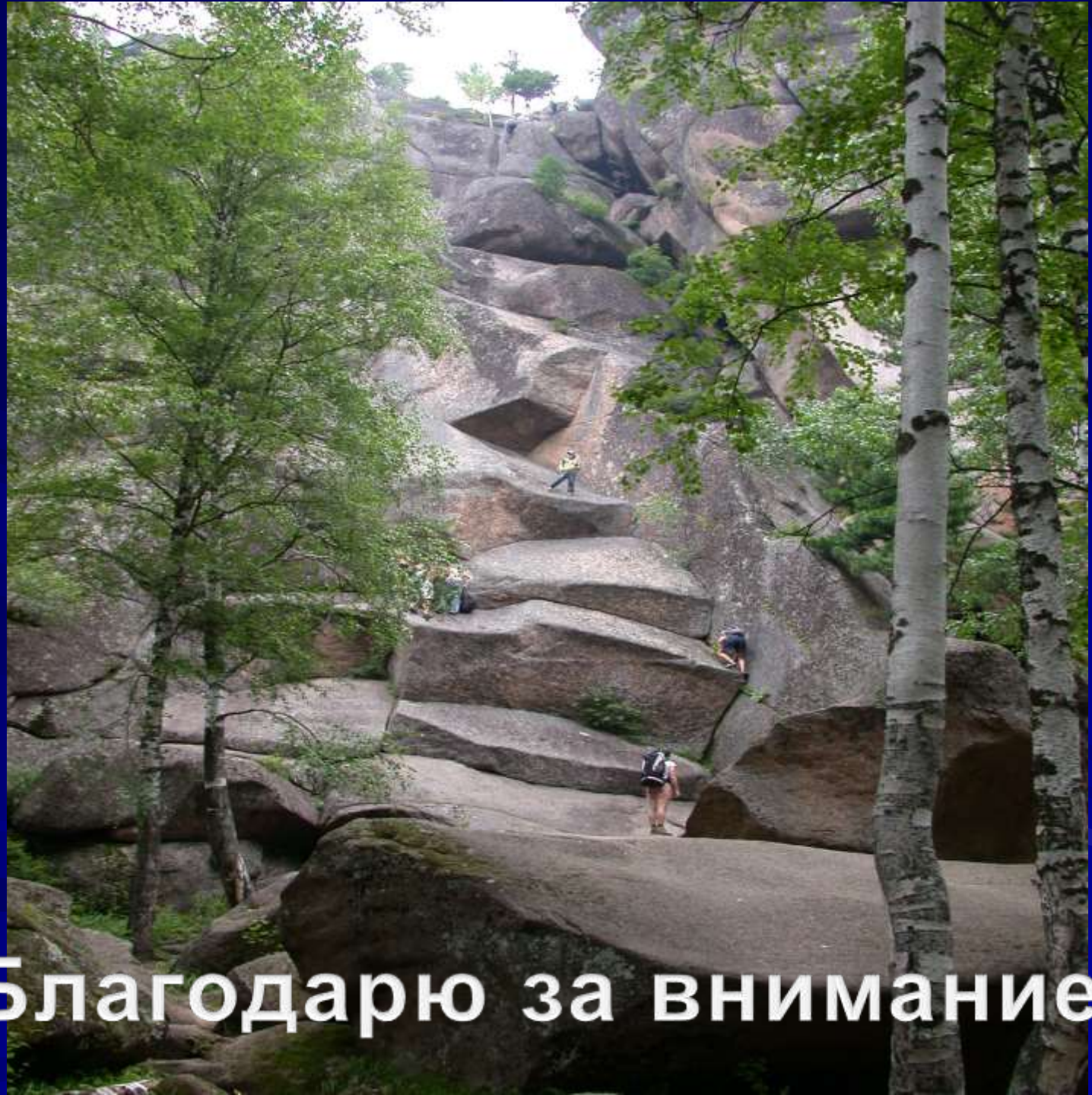
- Внутренние болезни [Электронный ресурс] : учебник : в 2 т. / ред. В. С. Моисеев, А. И. Мартынов, Н. А. Мухин. - 3-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - Т. 1,2.

Дополнительная литература:

- Лабораторная и инструментальная диагностика в терапии [Электронный ресурс] : учеб. пособие для студентов 4-6 курсов по специальности 060101 - Лечебное дело : в 2 ч. / С. Ю. Никулина, И. В. Демко, И. И. Черкашина [и др.] ; Красноярский медицинский университет. - Красноярск : КрасГМУ, 2016.

Электронные ресурсы:

- Клинические рекомендации МЗ РФ Ревматоидный артрит, 2018
<https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-revmatoidnyi-artrit-utv-minzdravom-rossii/>
- Клинические рекомендации МЗ РФ Псориатический артрит, 2016
https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/psoriaticheskij-artrit_14211/
- Клинические рекомендации МЗ РФ Подагра, 2016
https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/podagra_14187/
- Клинические рекомендации МЗ РФ Остеоартроз, 2016
https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/osteoartroz_14116/
- Лечение ревматоидного артрита – 2017 /Е.Л. Насонов / Клин. Фармакология и терапия, 2017, 26 (1)
<https://clinpharm-journal.ru/files/articles/lechenie-revmatoidnogo-artrita-2017.pdf>



Благодарю за внимание