

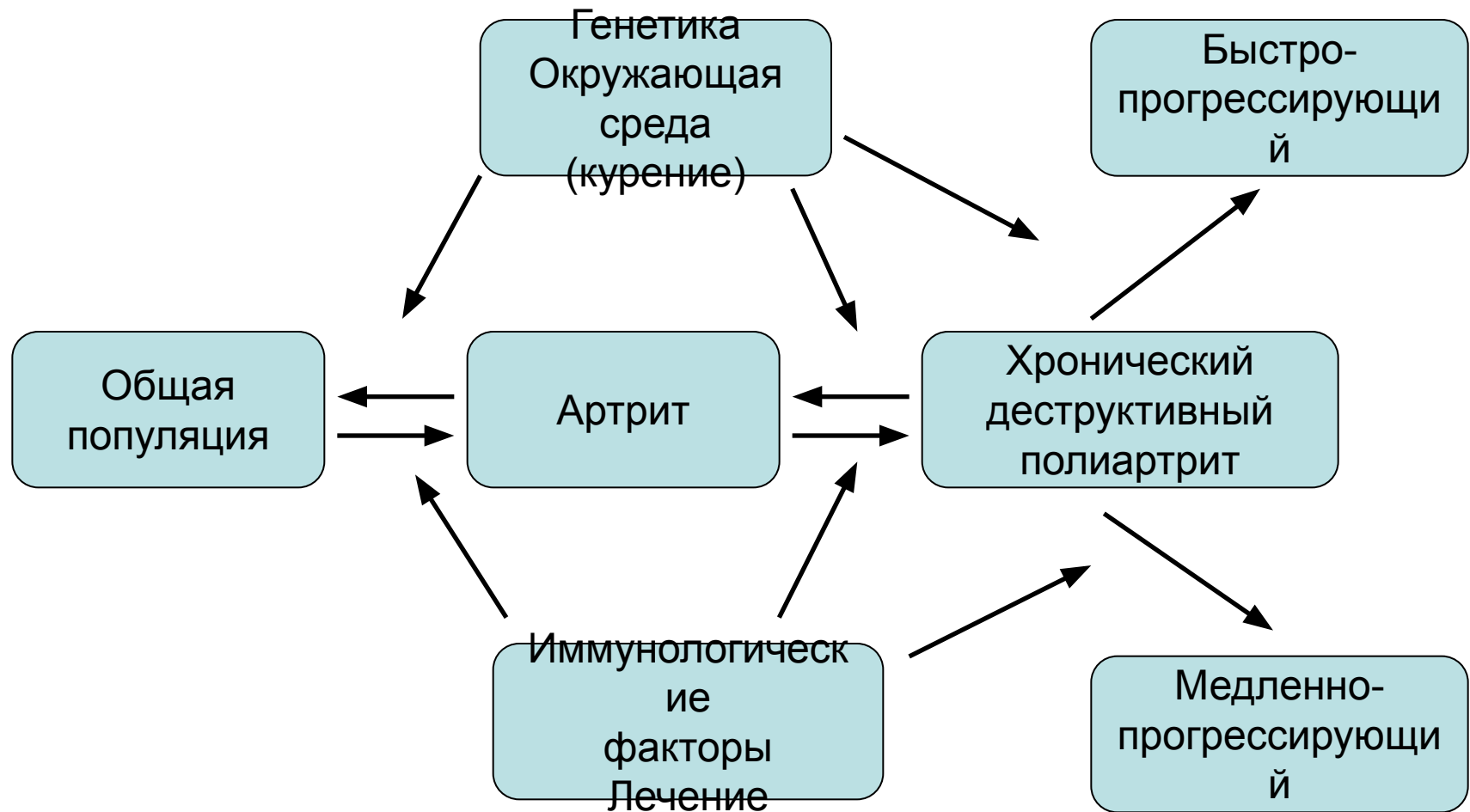
Проблемы стандартизации
дифференциальной диагностики
и лечения больных с
недифференцированным
артритом

Е.Л. Лучихина
г. Москва

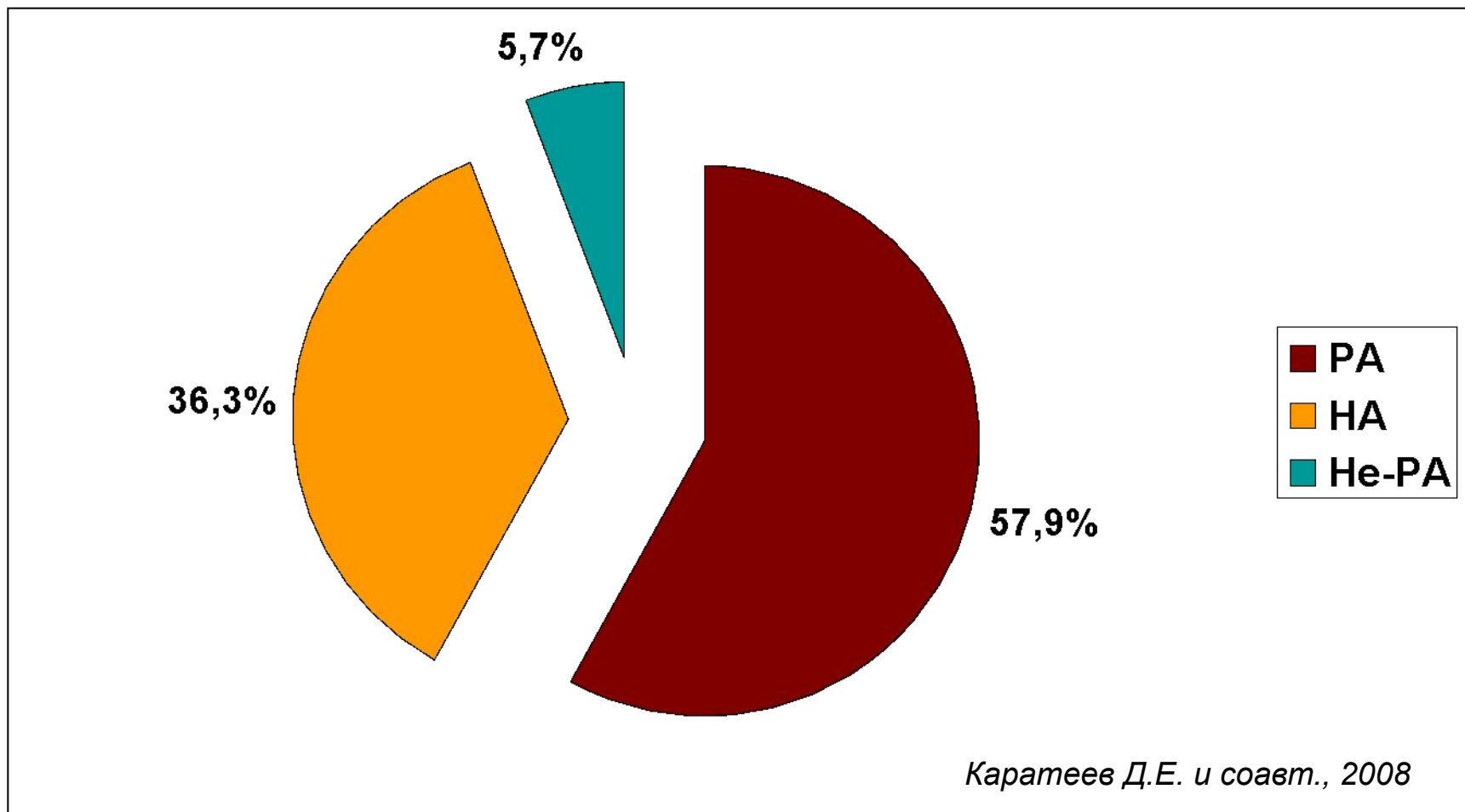
Ранний артрит

- Очень ранний РА (обычно первые 3-6 мес. от появления симптоматики)
- Ранний РА (или «ранний установившийся РА») – первые 1-2 года болезни (когда можно определить первые признаки прогрессирования болезни)
- Недифференцированный артрит (НА) – воспалительное поражение суставов, не соответствующее (еще?) классификационным критериям РА

«Лейденская модель» развития хронического воспалительного заболевания суставов (РА)



Диагностические группы на момент начала наблюдения, n=366



Программа РАДИКАЛ

Недифференцированный артрит:

характеристика

Недифференцированный артрит (НА)

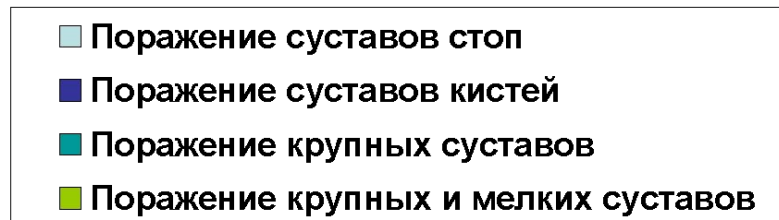
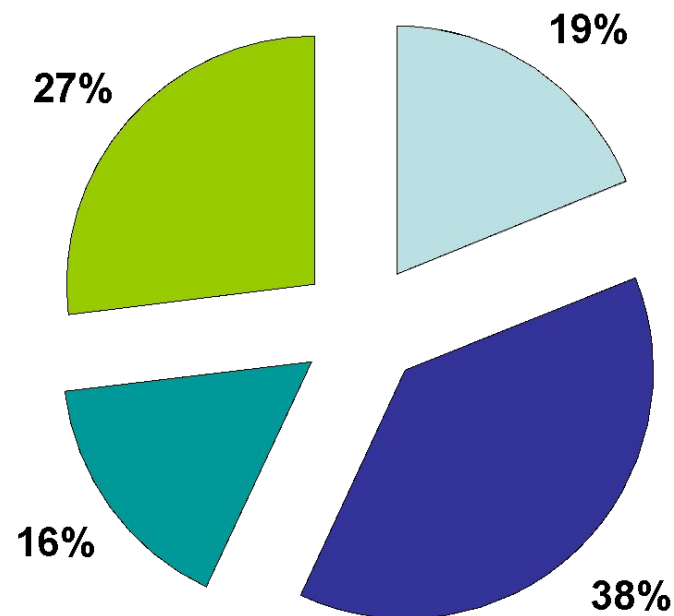
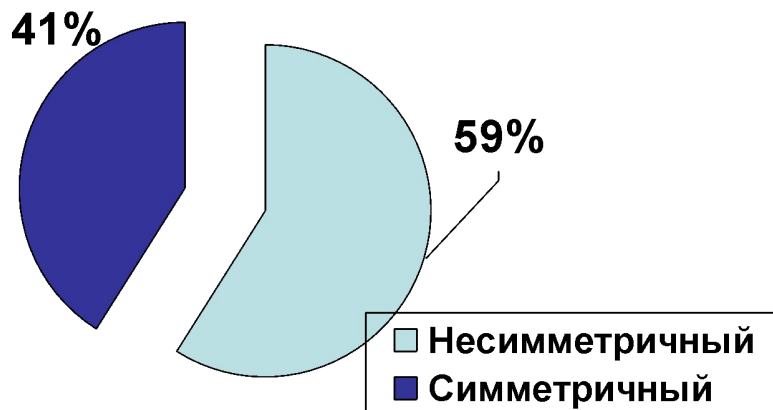
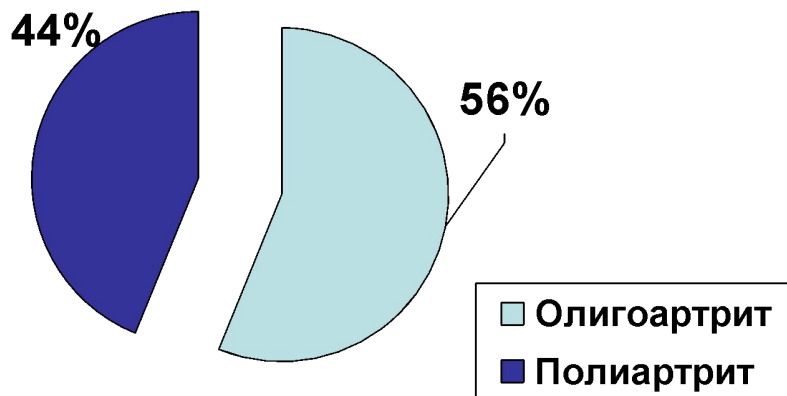
- Артрит, не соответствующий критериям определенного диагноза какого-либо ревматического заболевания (РА, СпА и др.)
- В ревматологической практике большинство первичных пациентов может быть отнесено к группе НА (Van der Helm-van Mil et al., 2007)
- Около 1/3 больных НА развивают РА в течение 1 года наблюдения (Van Aken J. et al., 2006, Каратеев Д.Е. и соавт., 2008)

Недифференцированный артрит

Соответствия в МКБ10:

- Ревматоидный артрит вероятный (M05.9, M06.4, M06.9)
- Недифференцированный артрит (M13.0, M13.1, M13.8, M13.9)

Характеристика поражения суставов у больных ранним НА, n=178



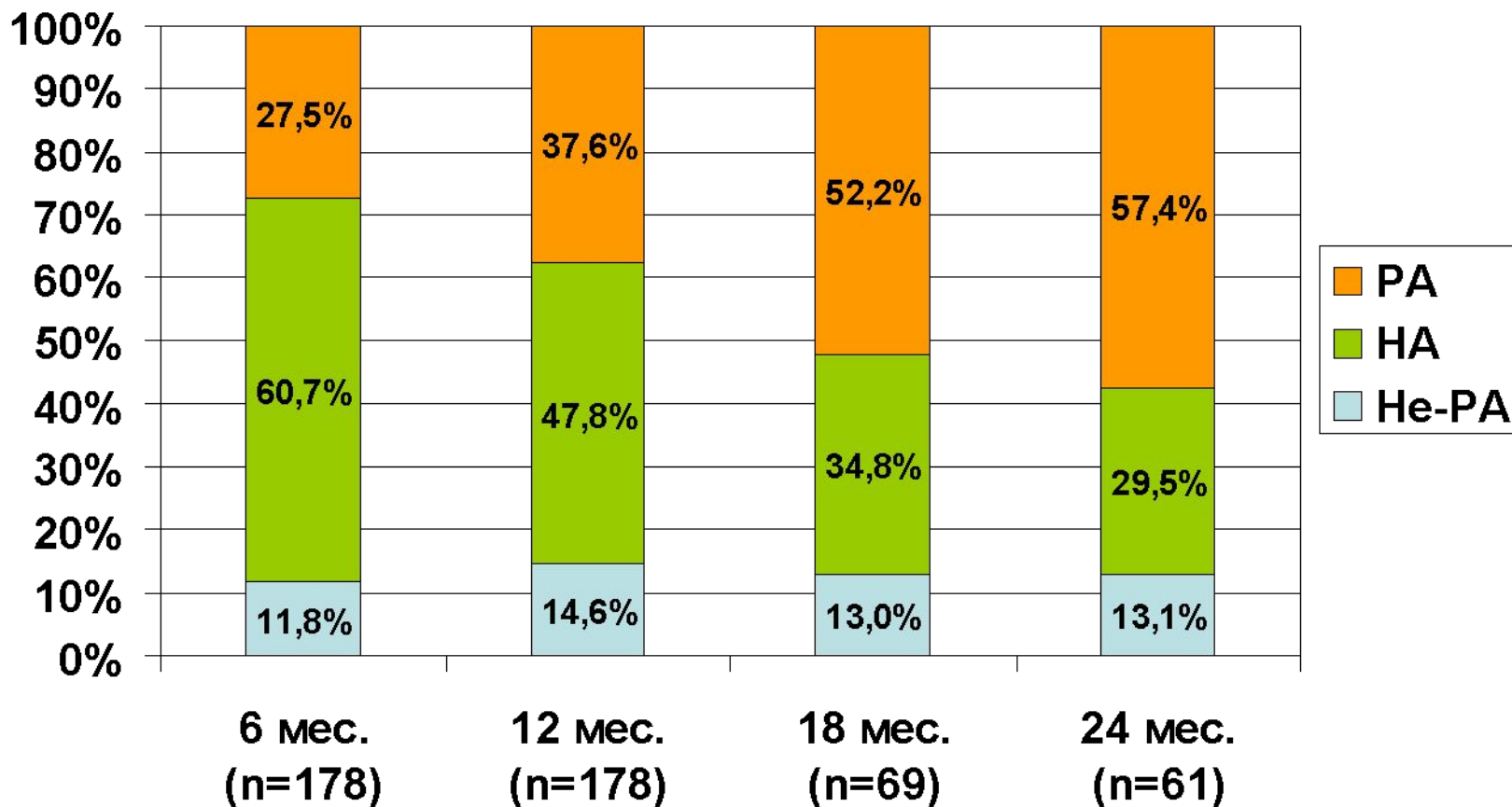
Больная К., 27 лет, заболела 02.2007
Дебют с НА – асимметричный олигоартрит
суставов кисти, РФ(-) – *давность 2 месяца*



Ранний артрит:

Диагностика и
дифференциальная
диагностика

Тенденция к развитию РА в группе больных НА при увеличении продолжительности наблюдения



Дифференциальный диагноз при недифференцированном артрите

- Практическая задача – дифференцировать больных, развивающих РА, от остальных пациентов
- Дифдиагностика совпадает с прогнозом
- С практической точки зрения (назначение терапии) может быть важнее не нозологическое определение, а определение наличия персистирующего артрита с тенденцией к прогрессирующей деструкции структур сустава

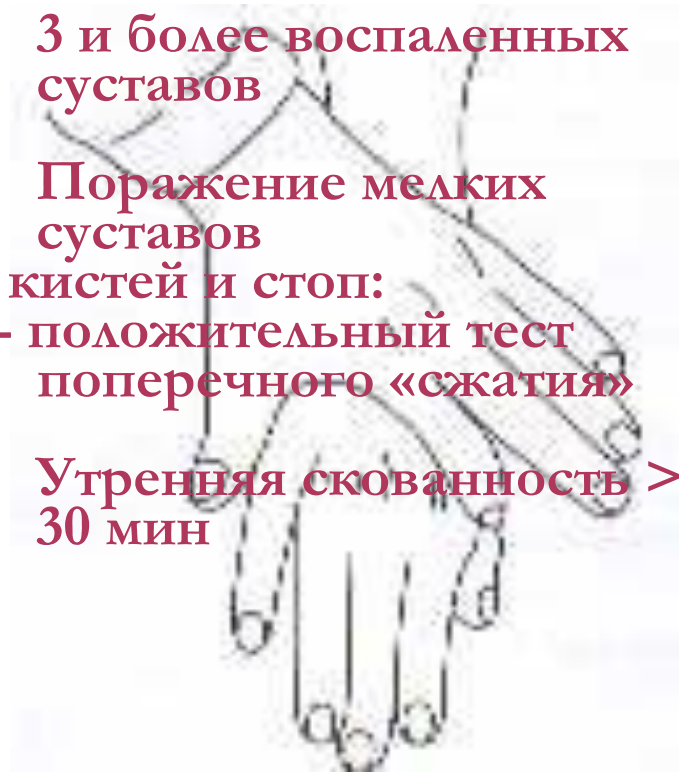
REVIEW

Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide

P Emery, F C Breedveld, M Dougados, J R Kalden, M H Schiff, J S Smolen

Ann Rheum Dis 2002;61:290-297

- 3 и более воспаленных суставов
- Поражение мелких суставов кистей и стоп:
 - положительный тест поперечного «сжатия»
- Утренняя скованность > 30 мин



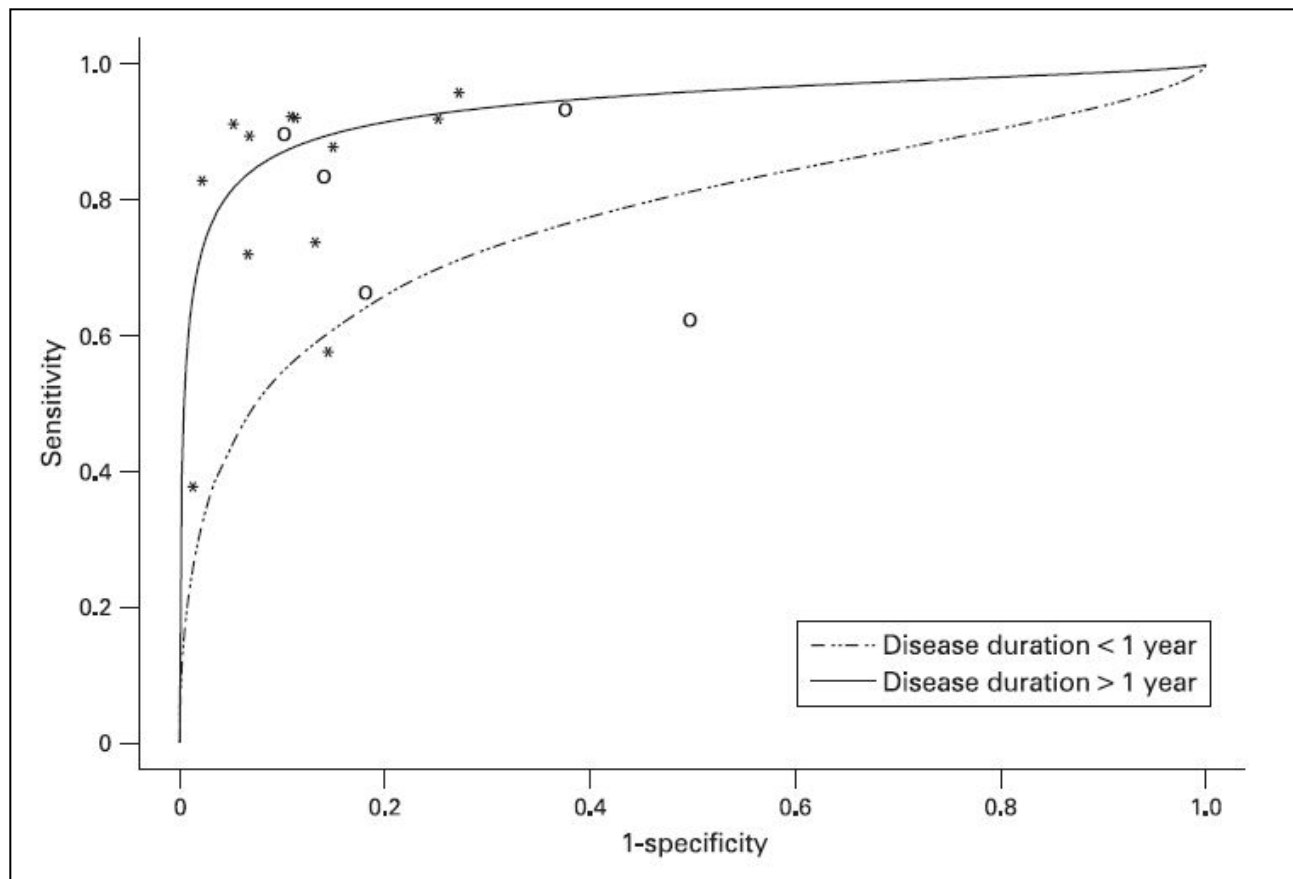
Особенности раннего поражения кисти при РА

- Артрит ПЯФ и ПМФ суставов может быть асимметричным;
- Рано выявляются поражения околосуставных тканей: теносиновиты сгибателей и разгибателей, амиотрофия межкостных мышц;
- Имеются характерные симптомы:
 - положительный симптом сжатия кисти;
 - сгибательная контрактура пальцев;
 - невозможность сжатия кисти в кулак

Оценка применения критериев РА с включением АЦЦП

У 290 больных ранним РА

Чувствительность и специфичность классификационных критериев ACR 1987 при раннем и развернутом РА

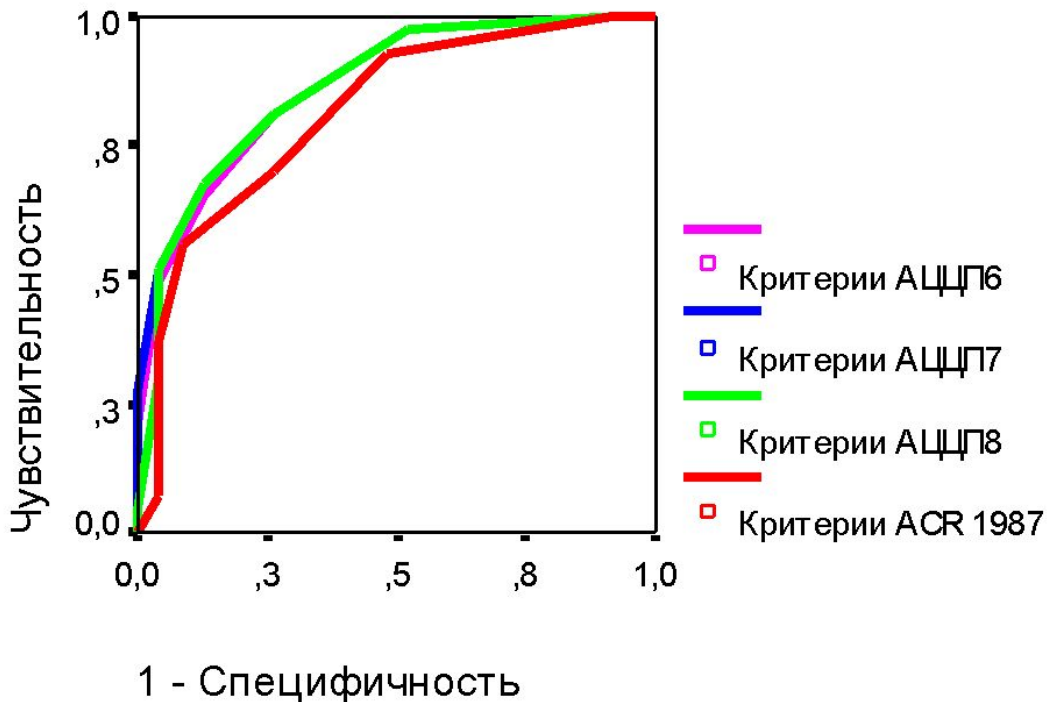


Варианты критериев РА с включением АЦЦП

Критерии	ACR 1987	«АЦЦП8»	«АЦЦП7»	«АЦЦП6»
Утр. скованность ≥ 1 часа	√	√	√	√
Артрит ≥ 1 суставных зон	√	√	√	√
Артрит кисти	√	√	√	√
Симметричный артрит	√	√	√	√
Ревматоидные узелки	√	√	-	-
Ревматоидный фактор	√	√	√	√
Эрозии	√	√	√	-
АЦЦП	-	√	√	√

Чувствительность и специфичность традиционных критериев РА (ACR1987) и критериев с включением АЦЦП, n=290

ROC кривые



Критерии ACR1987:

- AUC = 0,817
- чувствительность = 66%
- специфичность = 84%

Критерии «АЦЦП8»:

- AUC = 0,873
- чувствительность = 77%
- Специфичность = 83%

Критерии «АЦЦП7»:

- AUC = 0,876
- чувствительность = 76%
- Специфичность = 84%

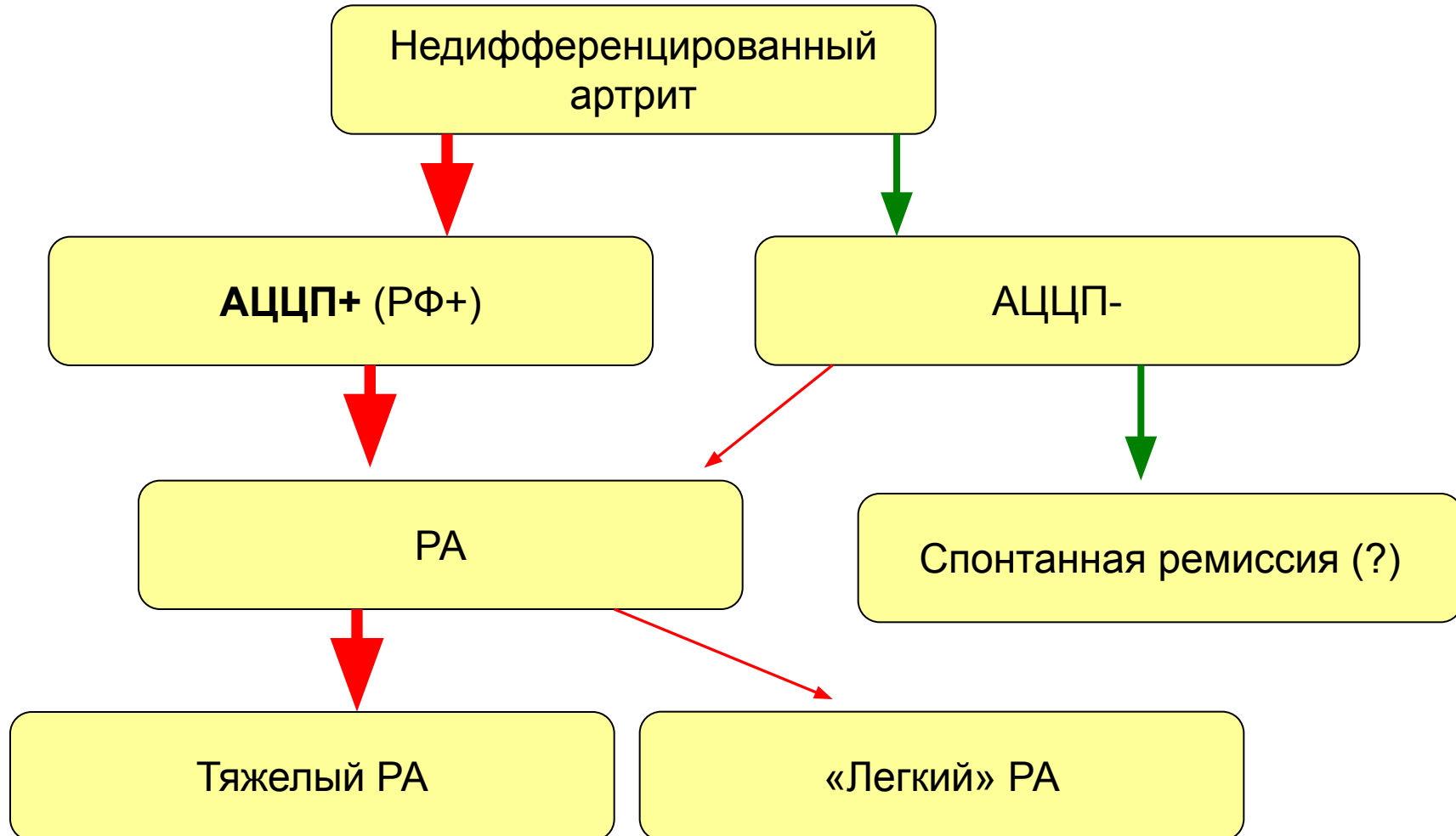
Критерии «АЦЦП6»:

- AUC = 0,872
- чувствительность = 89%
- Специфичность = 76%

Вывод:

- Включение АЦЦП в перечень критериев РА существенно повышают чувствительность критериев РА при сохранении (особенно варианты «АЦЦП8» и «АЦЦП7») специфичности

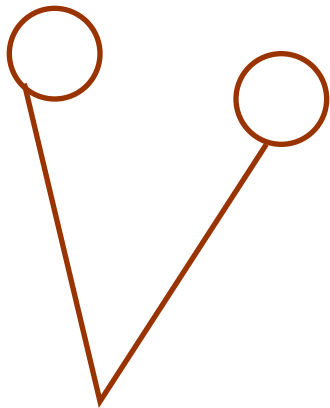
Развитие РА на ранней стадии болезни



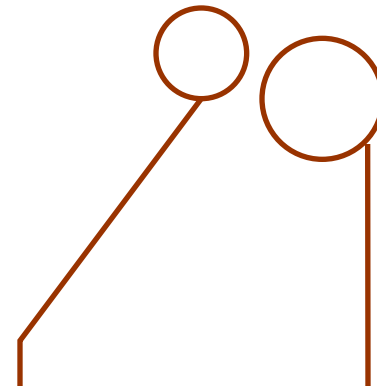
Больная К., длительность болезни 2 месяца:
на рентгенограмме кистей специфических изменений нет

**На ранней стадии РА
может не быть
типичных
рентгенологических
симптомов**

Больная К., длительность болезни 2 месяца:
изменения на МРТ кисти – синовит, единичная эрозия,
внутрикостные кисты



Синовит



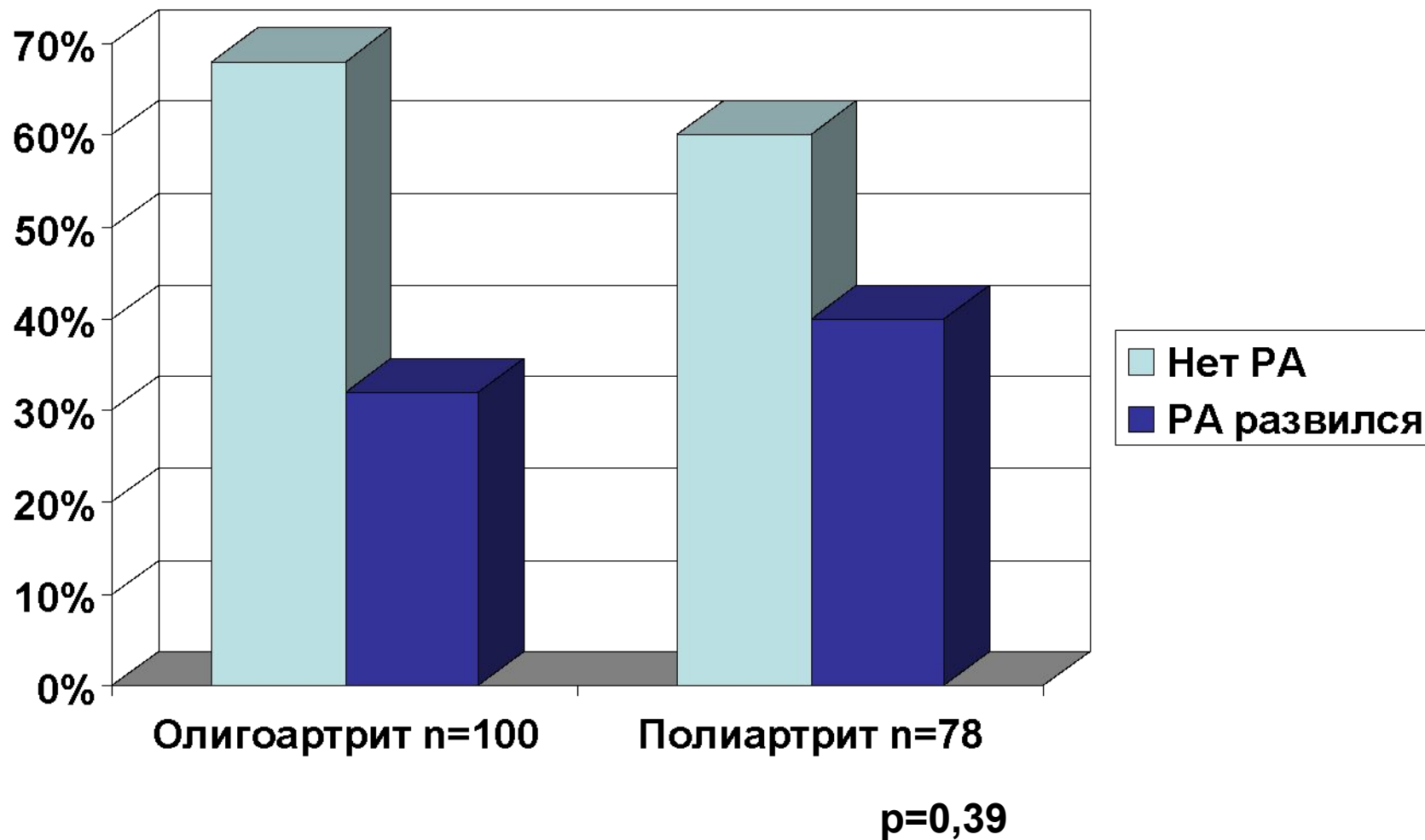
Эрозия

**Внутрикостные
КИСТЫ**

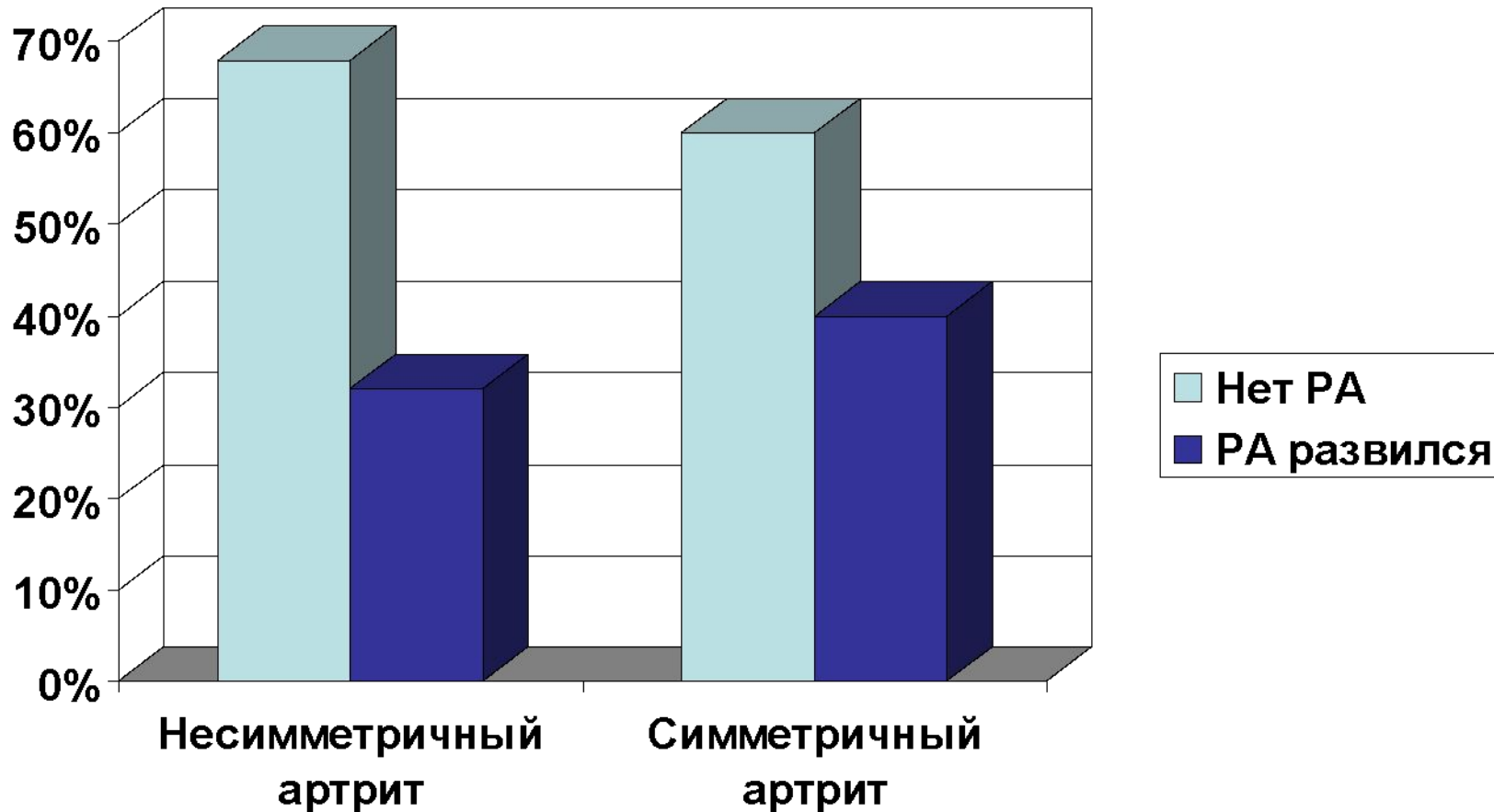
Недифференцированный артрит:

прогноз

Развитие РА у больных ранним НА через 12 мес. в зависимости от наличия олиго- или полиартрита в дебюте болезни

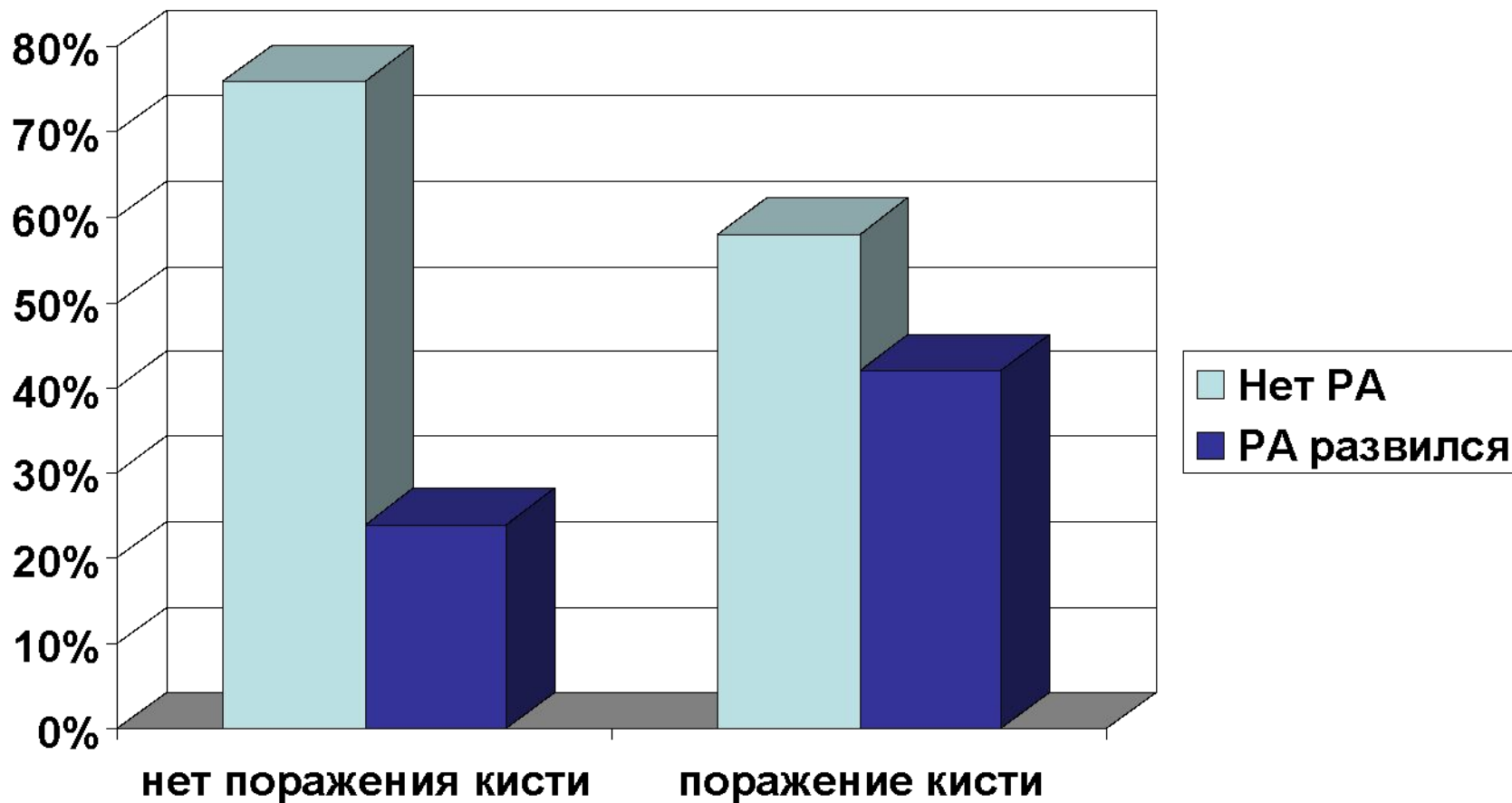


Развитие РА у больных ранним НА через 12 мес. в зависимости от симметричности артрита в дебюте болезни



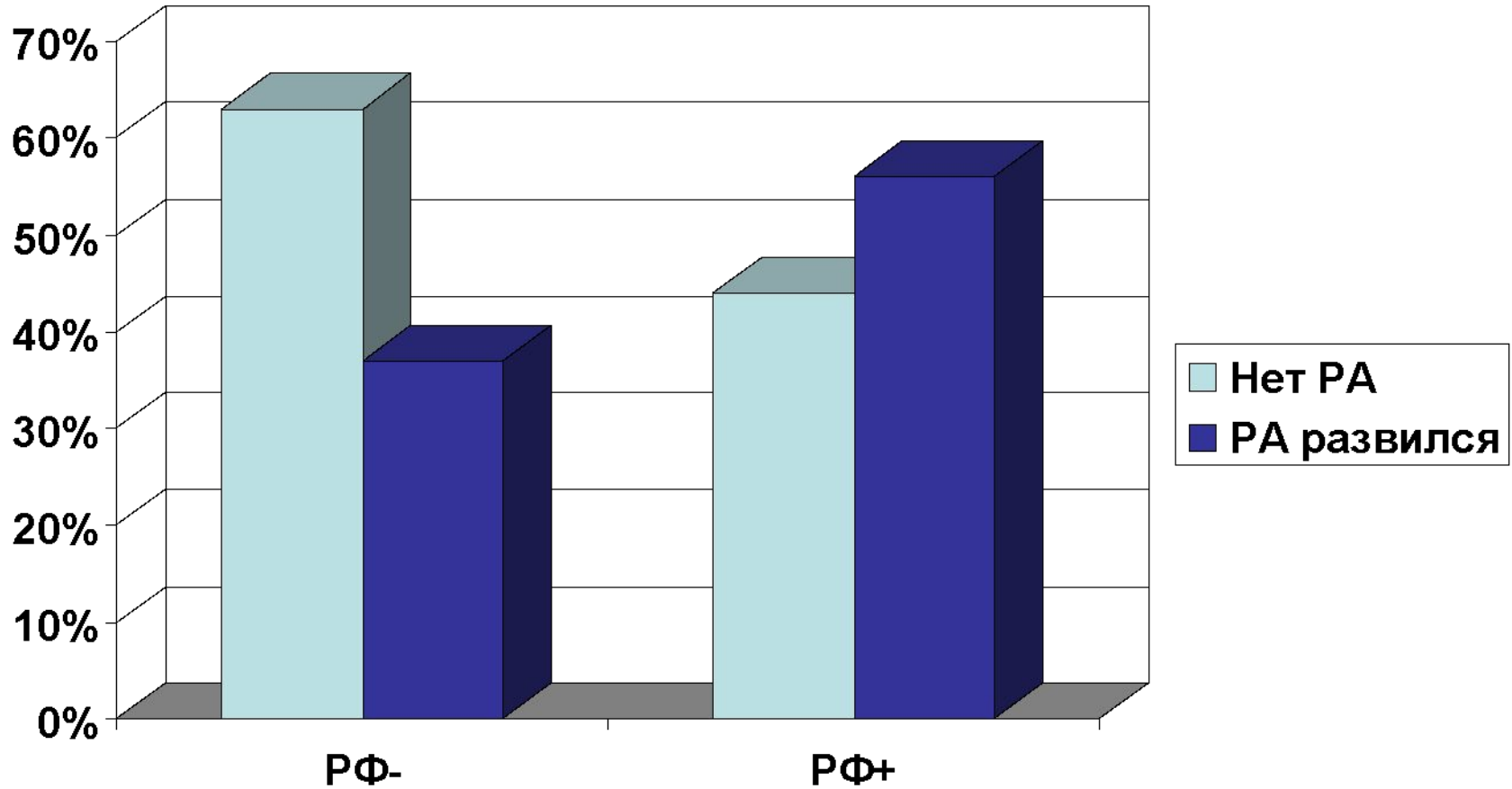
$p=0,32$

Развитие РА у больных ранним НА через 12 мес. в зависимости от наличия поражения суставов кисти в дебюте болезни



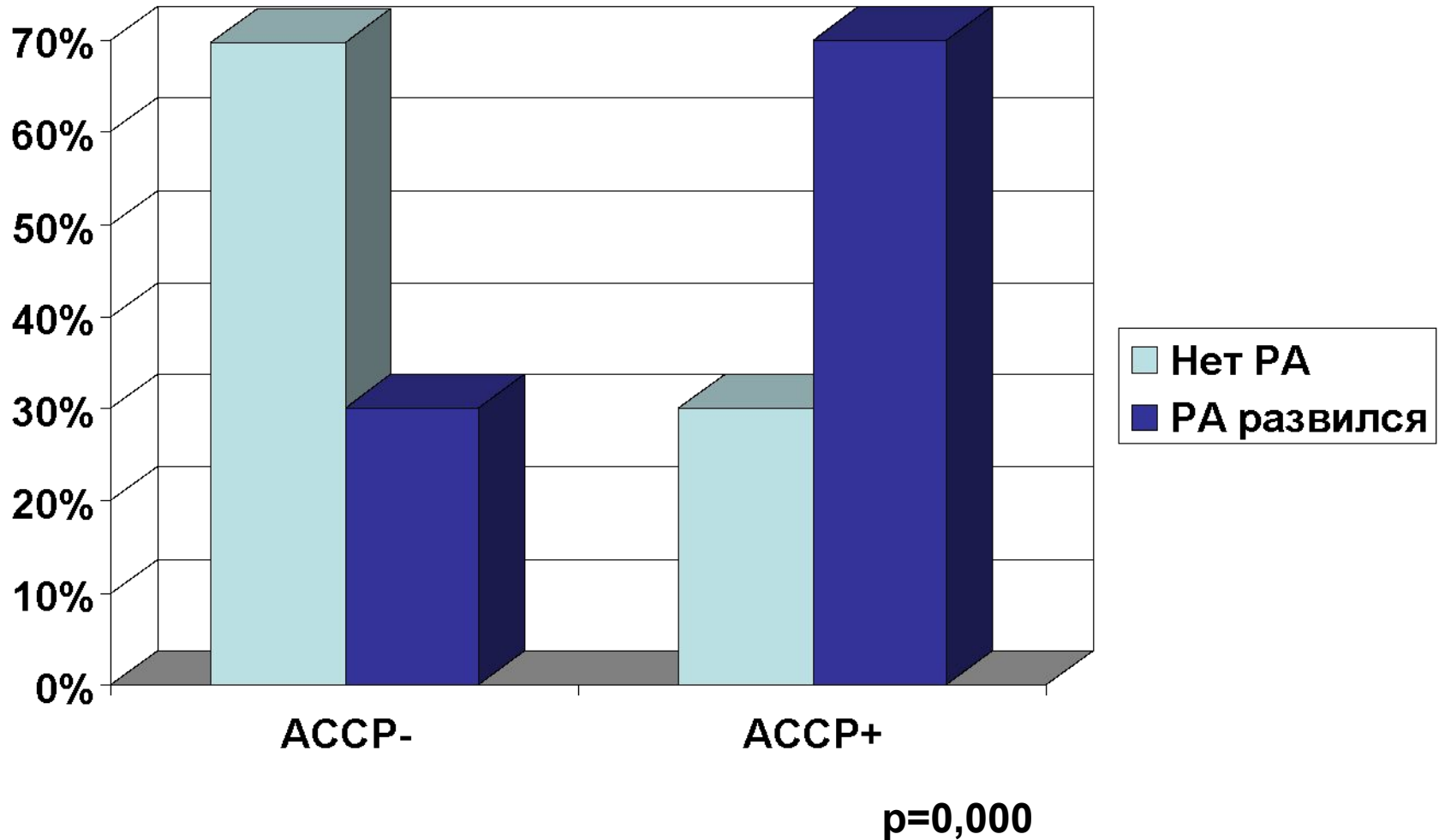
$p=0,035$

Развитие РА у больных ранним НА через 12 мес. в зависимости от наличия РФ в дебюте болезни



$p=0,105$

Развитие РА у больных ранним НА через 12 мес. в зависимости от наличия АЦЦП в дебюте болезни



Критерии прогноза для больных НА, предложенные A. Van der Helm-van Mil et al., 2007

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 56, No. 2, February 2007, pp 433-440

DOI 10.1002/art.22380

© 2007, American College of Rheumatology

A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients With Recent-Onset Undifferentiated Arthritis

How to Guide Individual Treatment Decisions

Annette H. M. van der Helm-van Mil, Saskia le Cessie, Henrike van Dongen,
Ferdinand C. Breedveld, René E. M. Toes, and Tom W. J. Huizinga

Разработаны на большой группе больных НА (570 пациентов, группа формировалась с 1993 по 2005 г.), наблюдавшихся в течение ≥ 1 года в Клинике раннего артрита, г. Лейден, Нидерланды

Критерии прогноза для больных НА, предложенные А. Van der Helm-van Mil et al., 2007

1. What is the age in years? Multiply by 0.02.		_____
2. What is the sex?		_____
In case female:	1 point	_____
3. What is the distribution of involved joints?		_____
In case small joints hands/feet:	0.5 point	_____
In case symmetric:	0.5 point	_____
In case upper extremities:	1 point	_____
In case upper and lower extremities:	1.5 points	_____
4. What is the score for morning stiffness on a 100-mm VAS?		_____
In case 26-90 mm:	1 point	_____
In case >90 mm:	2 points	_____
5. What is the number of tender joints?		_____
In case 4-10:	0.5 point	_____
In case 11 or higher:	1 point	_____
6. What is the number of swollen joints?		_____
In case 4-10:	0.5 point	_____
In case 11 or more:	1 point	_____
7. What is the C-reactive protein level?		_____
In case 5-50 mg/liter:	0.5 point	_____
In case 51 mg/liter or higher:	1.5 points	_____
8. Is the patient rheumatoid factor positive?		_____
If yes:	1 point	_____
9. Are the anti-CCP antibodies positive?		_____
If yes:	2 points	_____
	Total score	_____

Оцениваются в баллах:

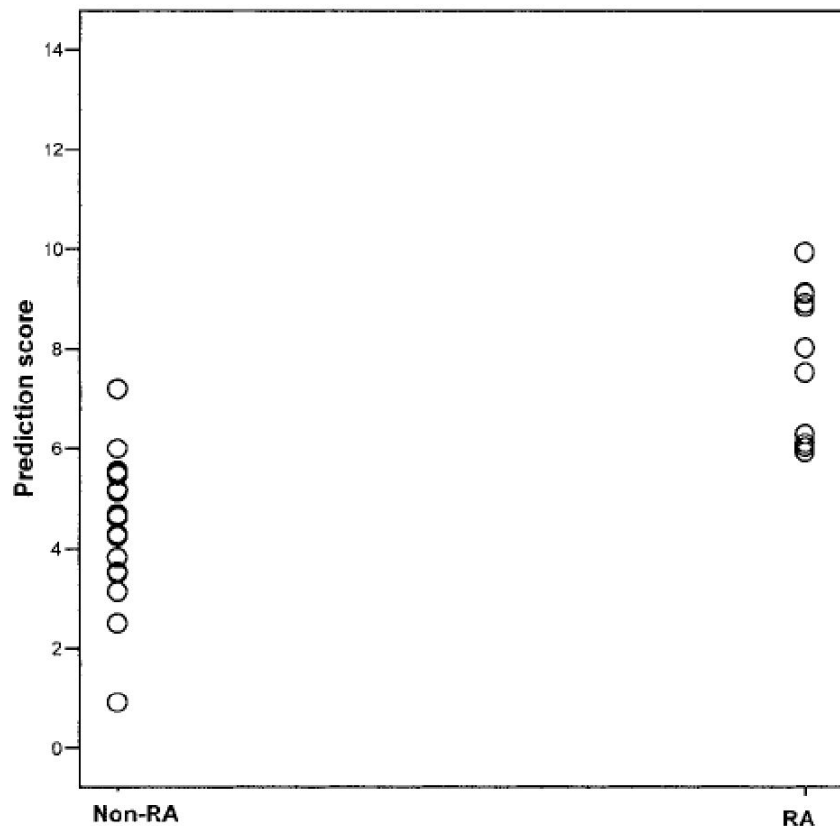
- **Возраст**
- **Пол**
- **Характер поражения суставов**
- **Утренняя скованность (мм ВАШ, вариант – длительность в минутах)**
- **Число болезненных суставов**
- **Число припухших суставов**
- **Уровень СРБ**
- **РФ**
- **АЦЦП**

Баллы суммируются, *тах* значение 14 баллов

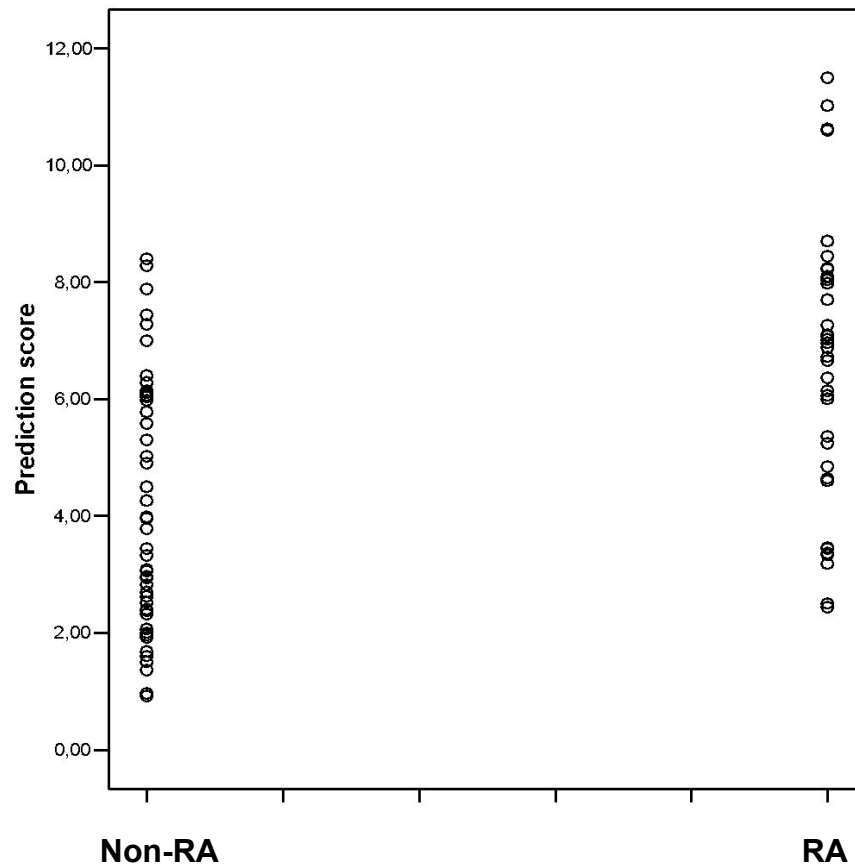
- **Счет ≤ 6 баллов – низкая вероятность развития РА в течение 1 года**
- **Счет ≥ 8 баллов – высокая вероятность развития РА в течение 1 года**

Апробация критериев прогноза для больных НА по данным наблюдения за Московской когортой больных НА, $n=93$

Van der Helm-van Mil A. et al., 2007



Лучихина Е.Л., 2008, неопубликованные данные

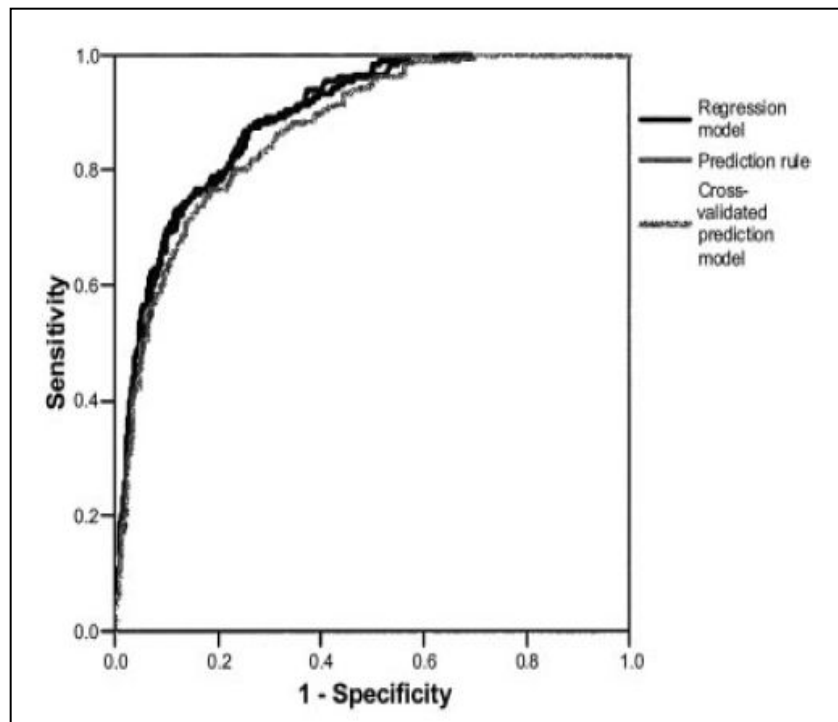


У пациентов, развивших «настоящий» РА в течение 1 года, наблюдались более высокие значения прогностического индекса

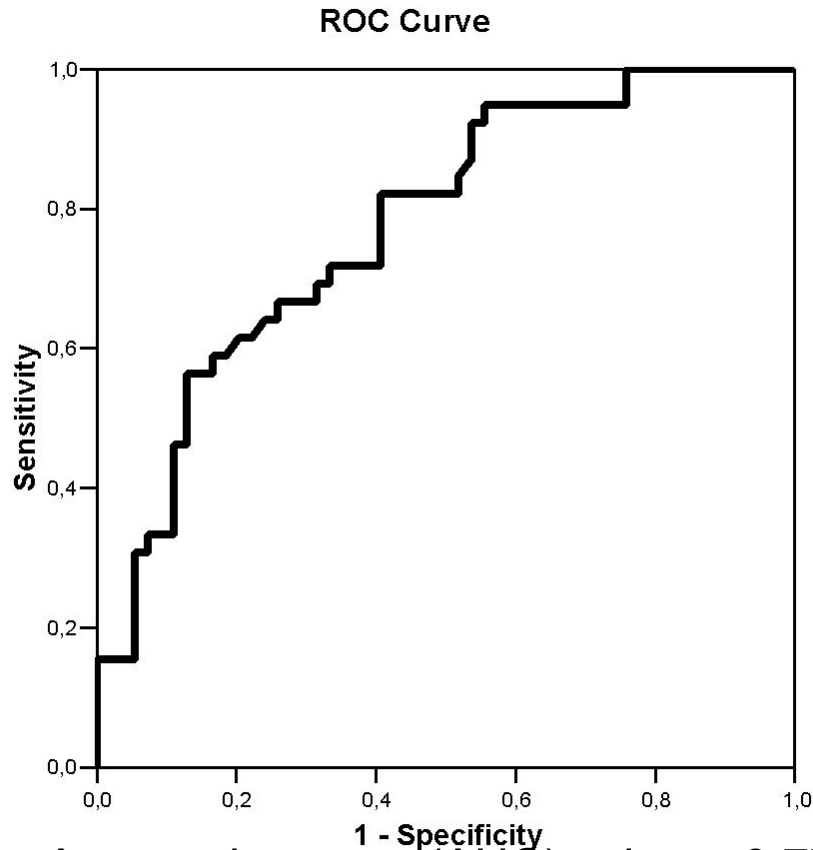
Апробация критериев прогноза для больных НА по данным наблюдения за Московской когортой больных НА, $n=93$

Van der Helm-van Mil A. et al., 2007

Лучихина Е.Л., 2008, неопубликованные данные



Area under curve (AUC) value = 0,89



Area under curve (AUC) value = 0,77

При анализе площади под кривой получены сопоставимые результаты

Недифференцированный артрит: лечение

Рекомендации EULAR по ведению больных с ранним артритом

EXTENDED REPORT

EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)

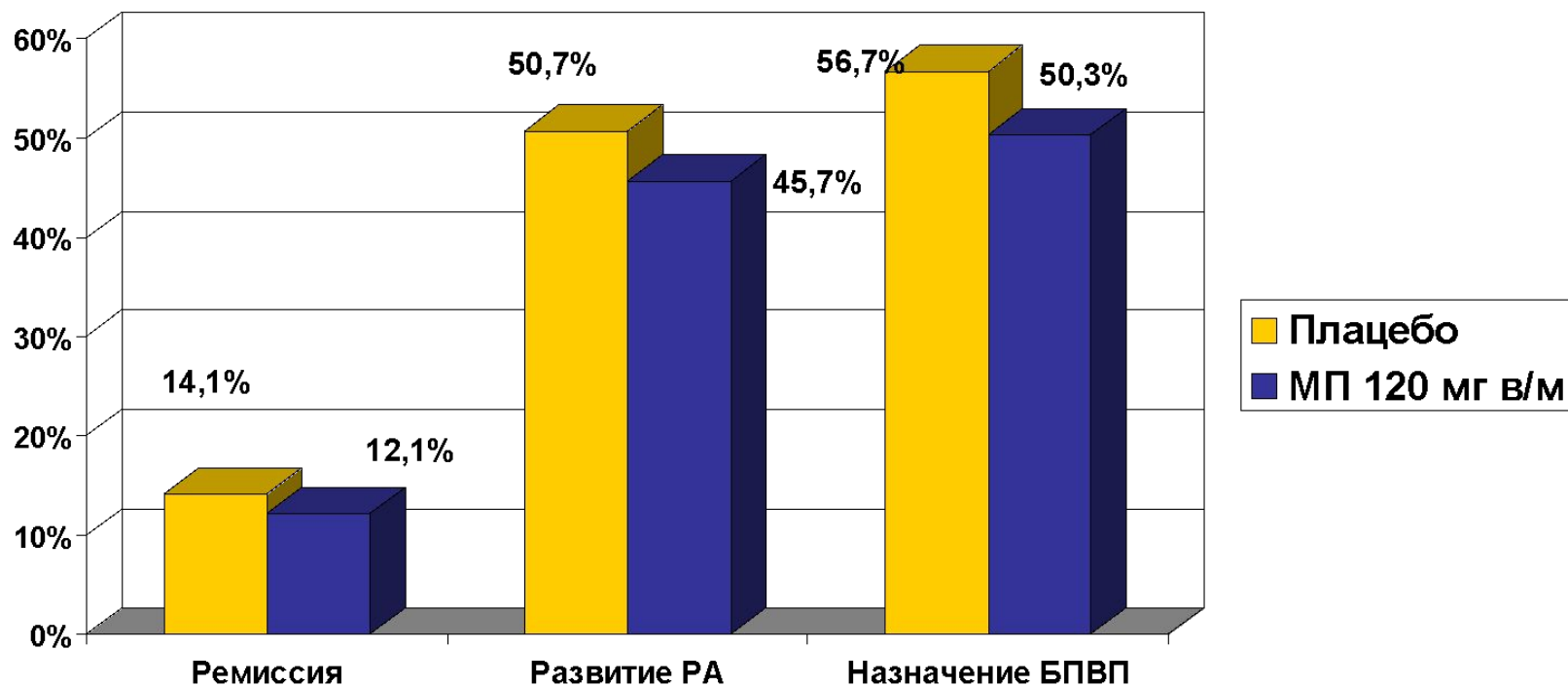
B Combe, R Landewe, C Lukas, H D Bolosiu, F Breedveld, M Dougados, P Emery, G Ferraccioli, J M W Hazes, L Klareskog, K Machold, E Martin-Mola, H Nielsen, A Silman, J Smolen, H Yazici

Ann Rheum Dis 2007;**66**:34–45. doi: 10.1136/ard.2005.044354

Наиболее «сильные» рекомендации (уровень доказательности A) :

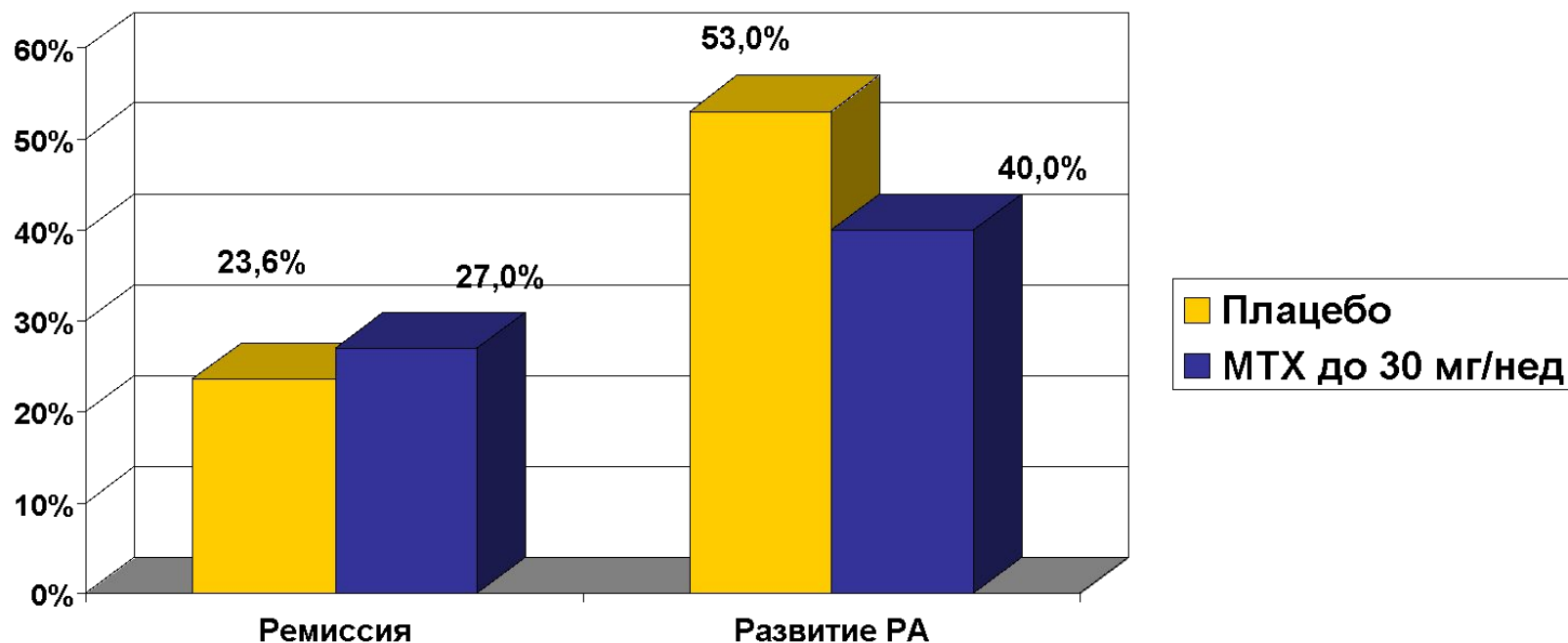
- **Раннее начало лечения**
- **Целесообразность применения глюкокортикоидов**
- **Метотрексат как основной препарат**
- **Регулярный мониторинг**

SAVE (Stop Arthritis Very Early) trial: однократное введение большой дозы ГК не останавливает артрит у больных ранним НА



- 383 больных ранним (до 12 недель) НА из 40 центров (включая ИР РАМН)
- Двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование: однократное в/м введение 120 мг МП (депо) или плацебо
- Наблюдение в течение 1 мес. с оценкой развития ремиссии по DAS28

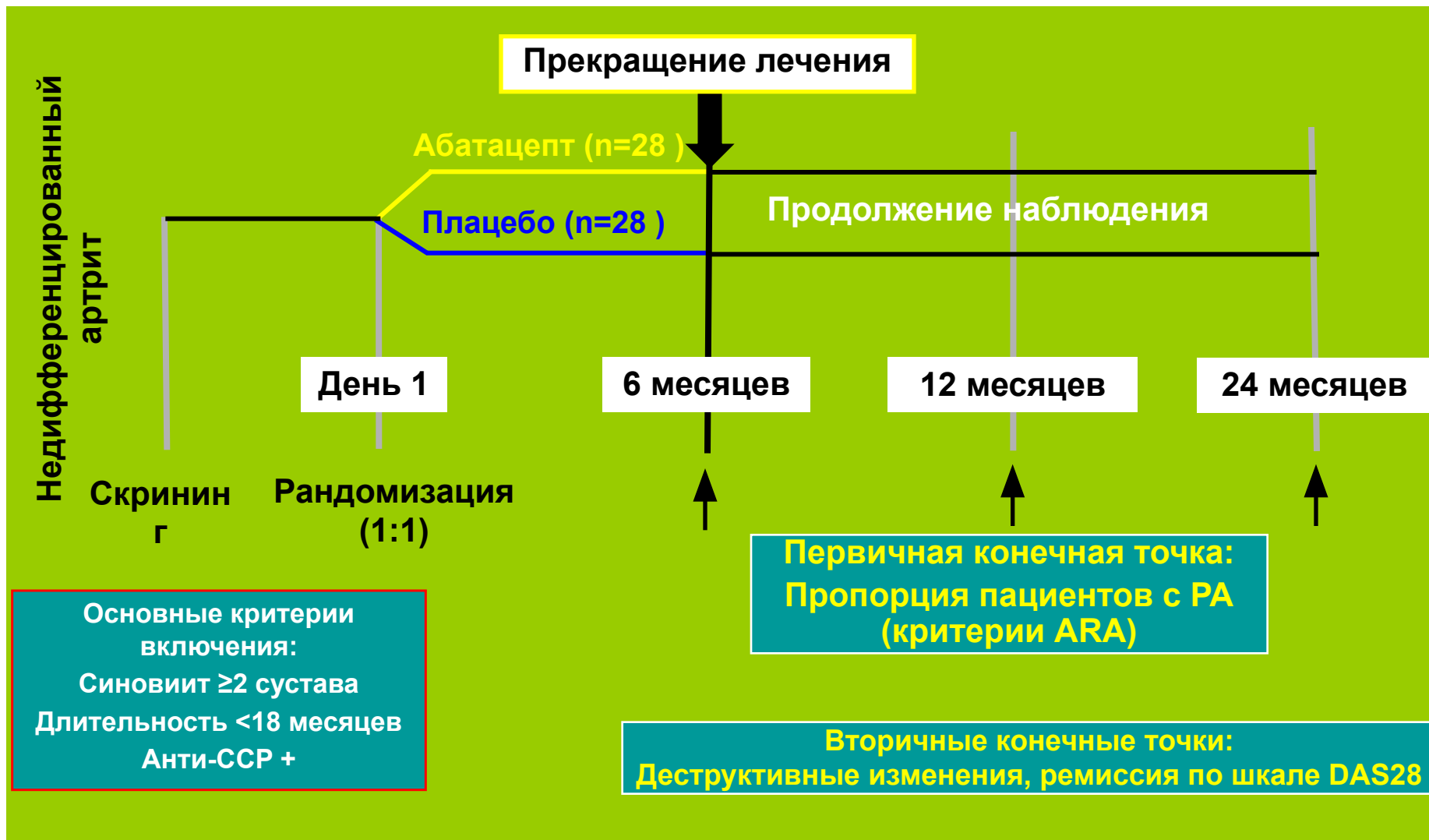
PROMPT (PRObable rheumatoid arthritis: Methotrexate versus Placebo Treatment) trial: метотрексат может остановить артрит у больных ранним НА



- 110 больных НА
- Двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование: лечение MTX 15-30 мг/нед или плацебо
- Наблюдение в течение 30 мес. с оценкой развития РА

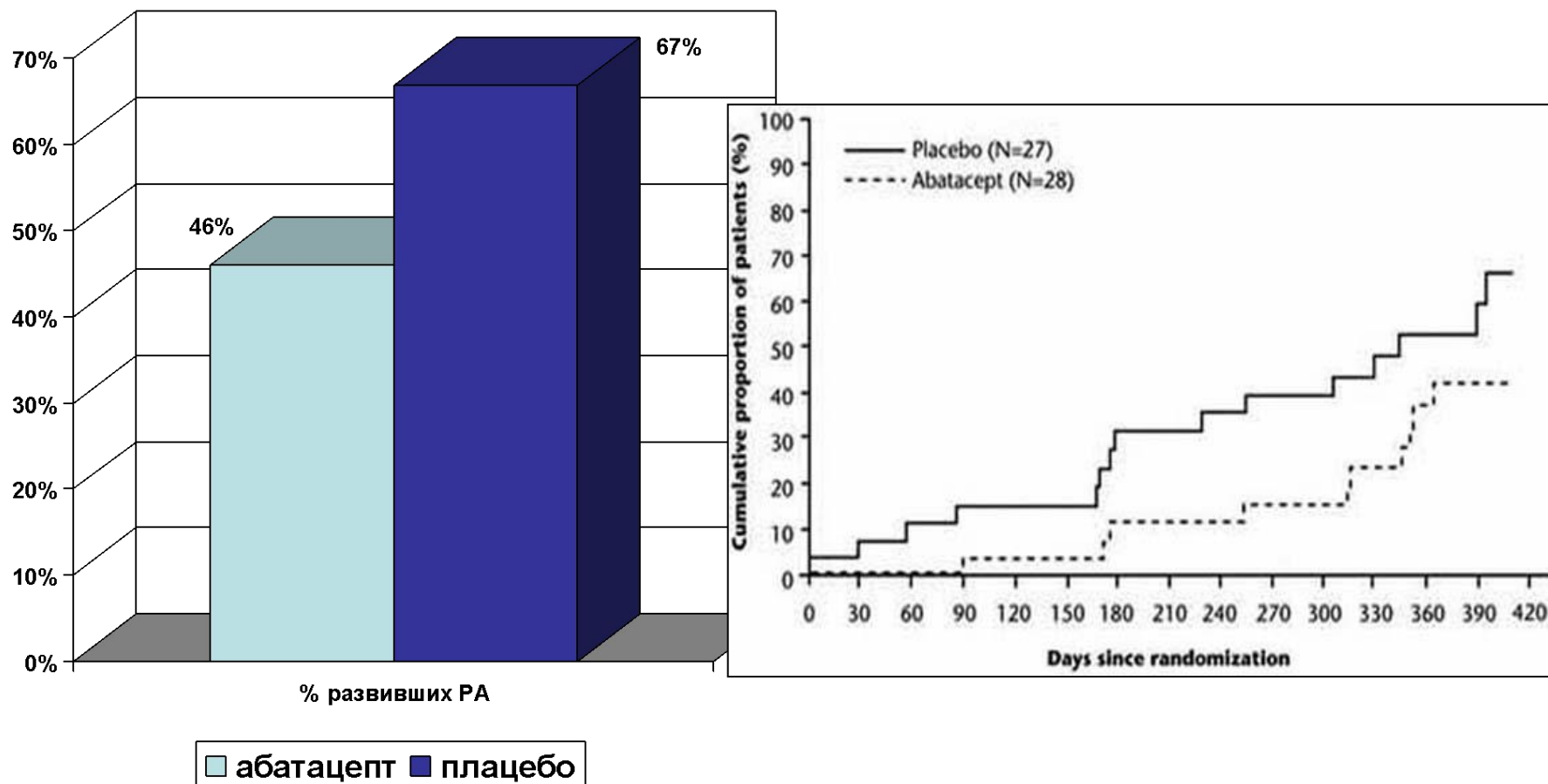
Эффективность Абатацепта в предотвращении развития РА у пациентов с недифференцированным артритом и высоким риском развития РА

ADJUST
T

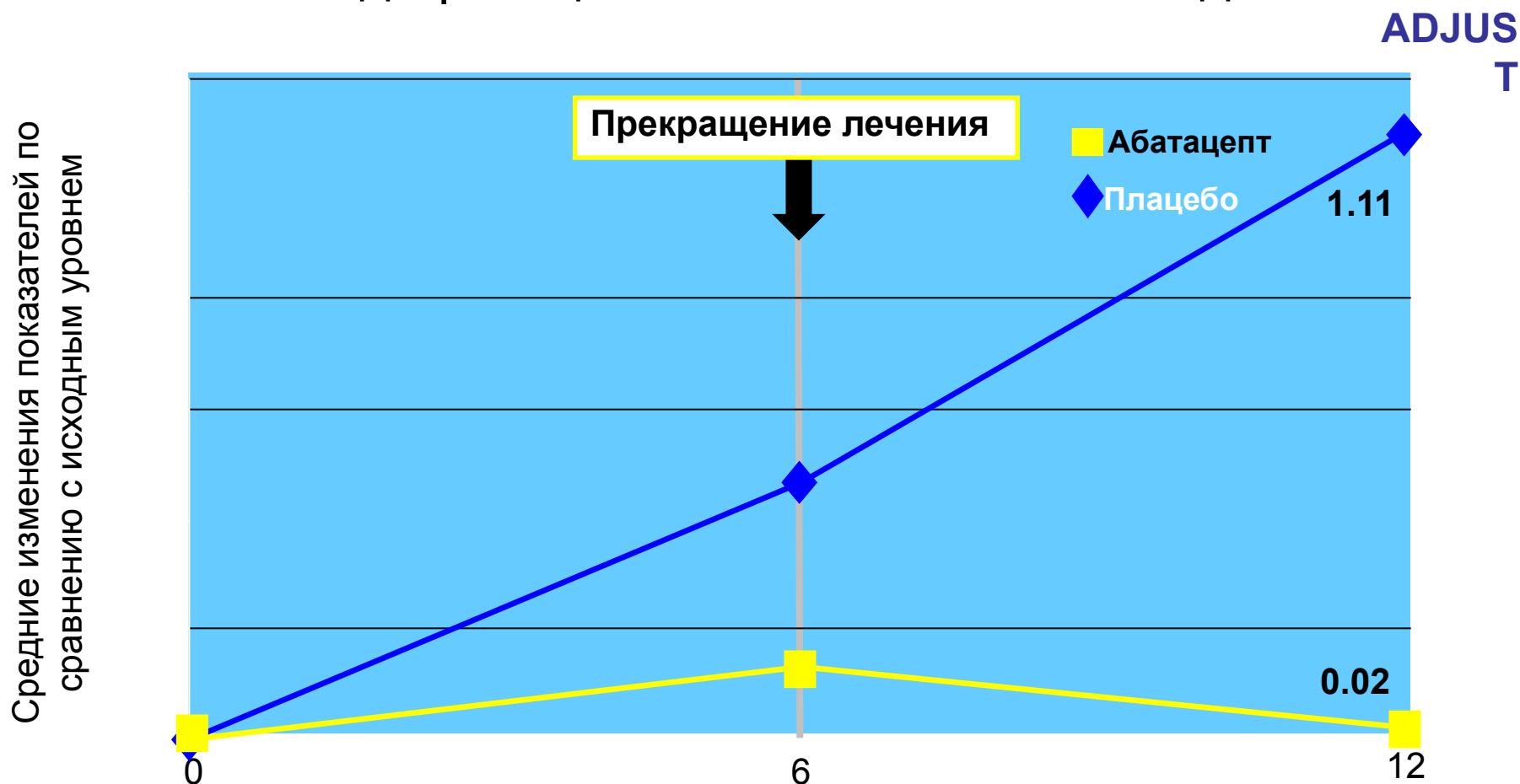


Допускалась комбинация с нестероидными противовоспалительными препаратами или малыми дозами пероральных кортикостероидов (≤ 10 мг/сутки преднизолона или эквивалента). Комбинация с противоревматическими препаратами, модифицирующими течение болезни не допускалась. [Emery and al. Ann Rheum Dis 2008;67\(Suppl II\):89](#)

Эффективность Абатацепта в предотвращении развития РА у пациентов с недифференцированным артритом и высоким риском развития РА в течение 1 года



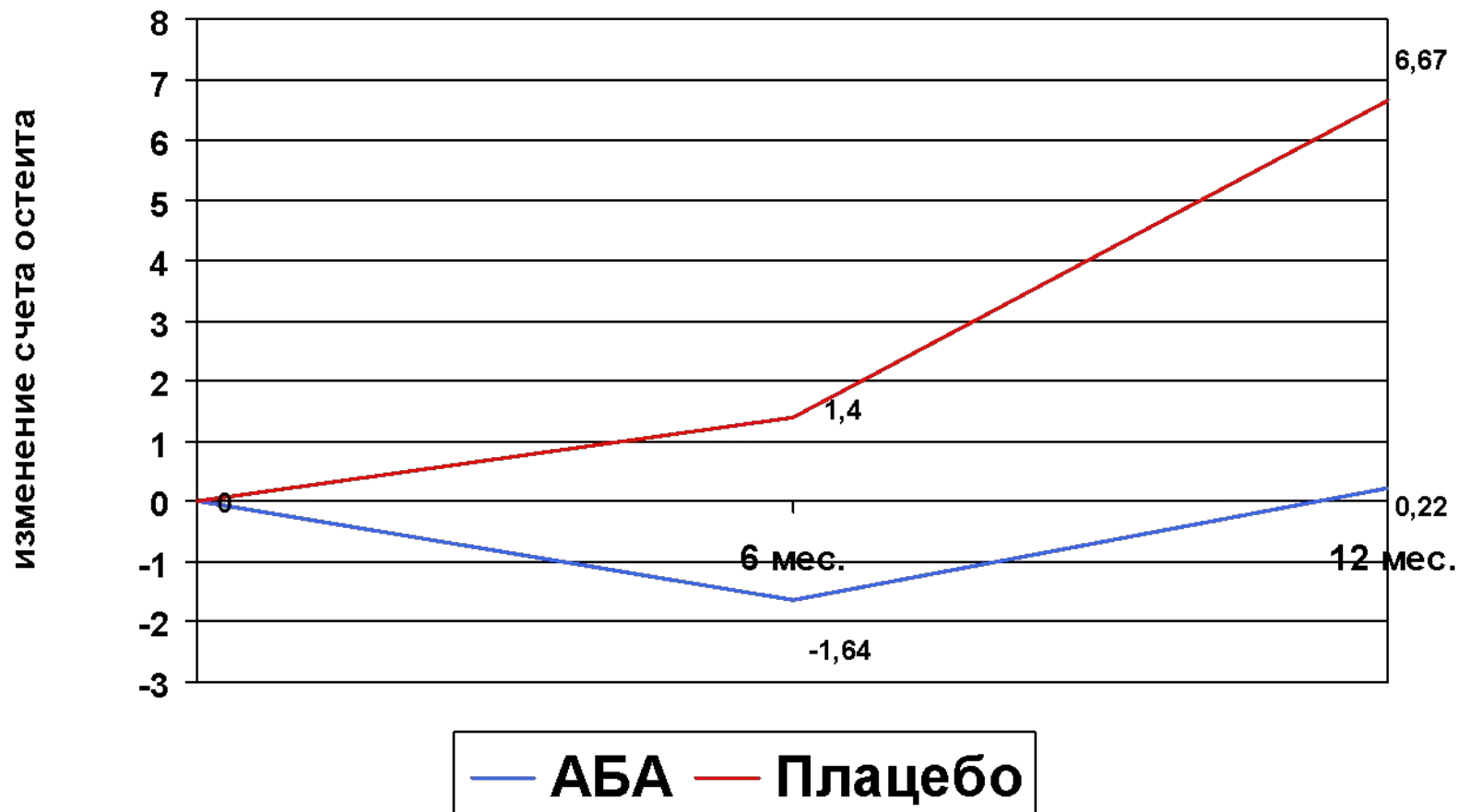
Среднее изменение показателей общей шкалы Шарпа в модификации Genant в течение 1 года



	6-й месяц	1 год
Абатацепт (n)	22	17
Плацебо (n)	21	11

Популяция: все рандомизированные пациенты, получавшие лечение, с имеющимися данными обследования на момент визита в клинику

Изменение счета остеита при лечении Абатацептом или плацебо по данным МРТ (исследование ADJUST)

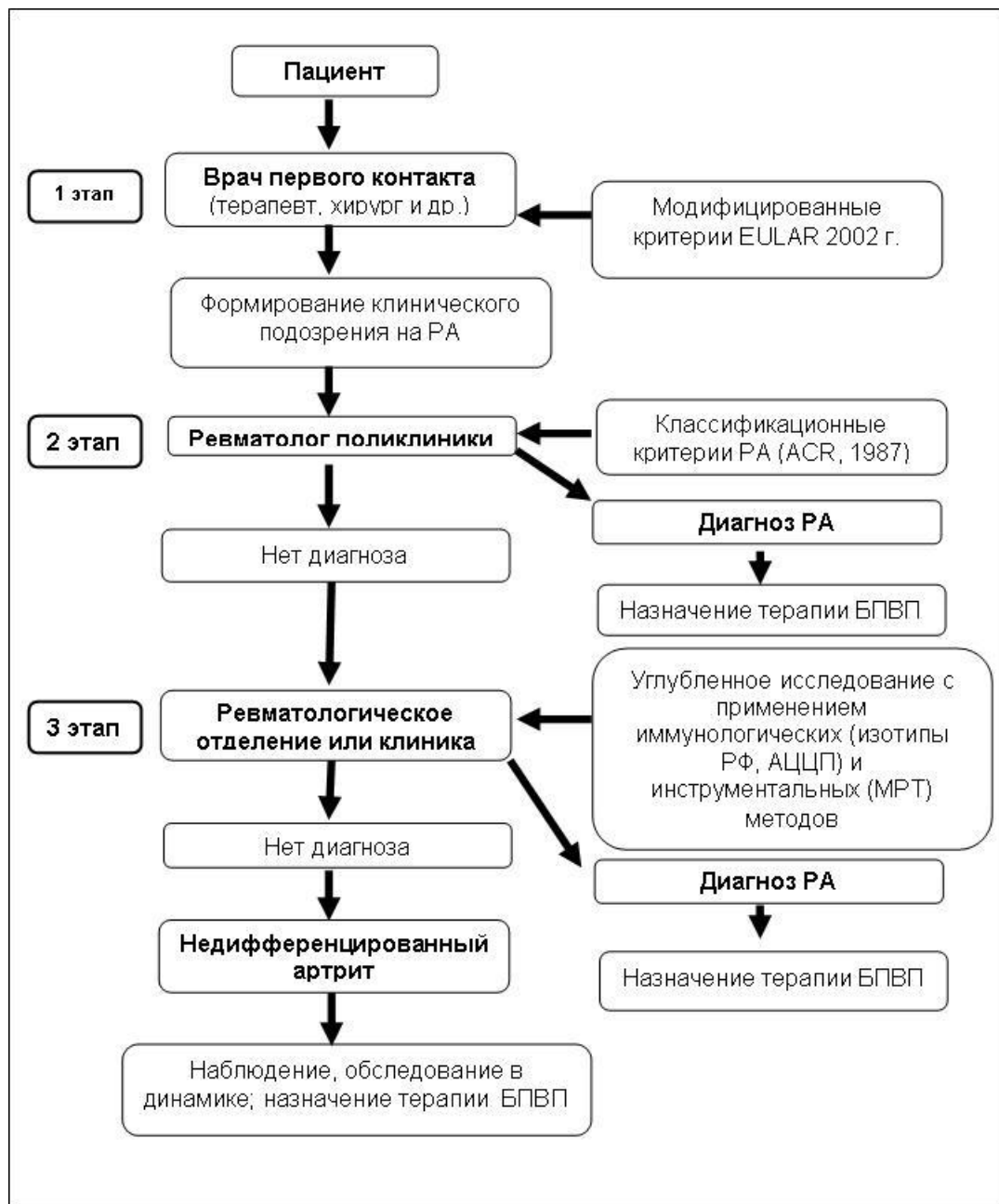


Резюме:

Подходы к стандартизации

Подходы к стандартизации ранней диагностики/дифференциальной диагностики РА

- Цель – не сам по себе нозологический диагноз, а обоснование тактики ведения больного (назначение БПВП, ГИБП)
- Использование стандартных алгоритмов
- Оптимальное использование новых иммунологических (АЦЦП) и инструментальных (УЗИ, МРТ) методик
- Разумное сужение рамок дифференциальной диагностики, использование решающего правила



Алгоритм организации ранней диагностики РА

Каратеев Д.Е. и соавт., 2008

Рекомендации по лечению недифференцированного артрита

- На период обследования – симптоматическая терапия (НПВП, ГК локально)
- При наличии признаков хронизации (персистенция артрита, РФ+, АЦЦП+, структурные изменения в суставах по данным рентгенографии, УЗИ, МРТ) – терапия как при РА

План ведения пациента с ранним артритом в первичной сети

- Подготовлен в начале 2009 г.
- Авторы стандарта: Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Баранов А.А.
- Представлен в Минздрав, дальнейшая судьба неясна