

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА КАРДИОЛОГИИ И РЕВМАТОЛОГИИ

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Учебно-методическое пособие

МИНСК БелМАПО

2016

УДК 616.72-002.77(075.9)

ББК 55.5я73

Р 32

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 7 от 09.09.2016

Авторы:

д.м.н., профессор *Кундер Е.В.*,
д.м.н., профессор *Тябут Т.Д.*,
к.м.н., доцент *Буглова А.Е.*,
к.м.н., доцент *Борис А.М.*,
д.м.н., профессор *Пристром А.М.*,
к.м.н., доцент *Руцкая Т.А.*,
к.м.н., доцент *Рачок С.М.*,
к.м.н., доцент *Казаков С.А.*,
к.м.н., доцент *Михно М.М.*,
к.м.н., доцент *Пырочкин А.В.*,
к.м.н., ст. преподаватель *Руденко Е.В.*,
к.м.н., ассистент *Маслинская Л.Н.*

Рецензенты:

профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «БГМУ», д.м.н.,
профессор Руденко Э.В.

1-я кафедра внутренних болезней УО «ГрГМУ»,

Р 32

Ревматоидный артрит : учеб.-метод. пособие /Е.В. Кундер, Т.Д. Тябут, [и др.] – Минск: БелМАПО, 2016. – 42 с.

ISBN 978-985-584-064-1

В учебно-методическом пособии изложены современные представления об этиологии и патогенезе ревматоидного артрита. Охарактеризована клиническая картина заболевания, методы оценки суставного синдрома. Представлена классификация ревматоидного артрита, критерии диагностики. Изложены современные рекомендации по лечению ревматоидного артрита с применением синтетических и биологических болезнь-модифицирующих препаратов.

Учебно-методическое пособие предназначено для практических врачей терапевтического профиля (ревматологов, кардиологов, терапевтов и др.), студентов медицинских вузов, клинических ординаторов.

УДК 616.72-002.77(075.9)

ББК 55.5я73

ISBN 978-985-584-064-1

© Кундер Е.В., [и др.], 2016

© Оформление БелМАПО, 2016

Оглавление

Этиология.....	4
Патогенез.....	4
Клиническая картина	6
Диагностика	10
Методы оценки суставного синдрома при РА:	18
Классификация	20
Лечение.....	24
Прогноз.....	42

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов (Harris E.D., 1990). РА является наиболее распространенным среди хронических полиартритов заболеванием, поражающим от 0,6 до 1,3% населения. Женщины болеют примерно в 2,5 раза чаще мужчин, преимущественно в возрасте 35–50 лет.

Этиология

Этиология РА неизвестна. В качестве этиологических факторов обсуждаются вирусные (вирус Эбштейн-Бар, цитомегаловирус, герпес, лимфотропный вирус человека 1-го типа, вирус краснухи и др.), бактериальные (*Proteus mirabilis*, микобактерии и др.) инфекции. Механизм участия вирусов в возникновении РА заключается в непосредственном повреждающем воздействии на синовиальную оболочку с развитием острой воспалительной реакции. Также возможен перенос их лейкоцитами в полость сустава, где вирусы освобождаются и захватываются синовиоцитами, что обеспечивает их персистенцию в тканях суставов. Необходимо учитывать, что инфекционные агенты способны запускать механизм болезни, как правило, на фоне генетической предрасположенности. Существует тесная ассоциация между РА и некоторыми аллелями II класса главного комплекса гистосовместимости – HLA DR4, DR1 и другими. Среди неспецифических факторов реализации РА наибольшее значение имеют травмы, переохлаждения, стрессовые состояния, интеркуррентные инфекции, гормональные перестройки (роды, аборты, климакс).

Патогенез

В основе патологии РА лежит хронический воспалительный процесс в синовиальной оболочке суставов (хронический синовит) и его неуклонное прогрессирование, приводящее к деструктивным процессам в суставном хряще и кости, сопровождающийся развитием широкого спектра системных (экстраартикулярных) проявлений. Этот процесс характеризуется пролиферацией клеток синовиальной оболочки, патологическим неоангиогенезом, а также «псевдоопухолевым» разрастанием соединительной ткани (паннус), что приводит к деструкции суставного хряща и кости с образованием узур, представляющих собой участки деструкции суставного хряща и подлежащей кости и наиболее часто представлены маргинальными или краевыми эрозиями (marginal erosions) и центральными эрозиями (central erosions). Деструктивный процесс неизбежно приводит к формированию грубых деформаций и фиброзу, а затем костному анкилозу суставов.

Хронический воспалительный процесс при РА имеет аутоиммунное происхождение и обусловлен активацией иммунокомпетентных клеток (макрофагов, Т- и В-лимфоцитов), а также эффектами клеточных медиаторов – цитокинов, представляющих собой низкомолекулярные белковые молекулы, образующие регуляторную сеть и оказывающие плеiotропные эффекты, основным из которых является обеспечение межклеточных взаимодействий. Огромное значение имеют провоспалительные цитокины, основную роль среди них играют фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкин 1 бета (ИЛ-1 β), которые поддерживают воспалительный процесс, участвуют практически во всех этапах иммунного ответа, а также стимулируют образование остеокластов, обеспечивая резорбцию костной ткани. Кроме того, имеют значение цитокины, участвующие в клеточной деструкции (интерферон гамма, интерлейкин 15 и др.), способствующие синтезу антител (интерлейкин 4, интерлейкин 6, интерлейкин 10, интерлейкин 13 и др.), а также противовоспалительные (интерлейкин 10 и др.).

Ключевым моментом при РА является образование ревматоидного фактора (РФ), представляющего собой иммуноглобулины (Ig) классов G, M и A против F_C фрагмента IgG. При РА возникают и начинают в избытке циркулировать в крови IgG(F_C)-IgG и IgG(F_C)-IgM иммунные комплексы, в которых антигеном является F_C фрагмент IgG, а антителами - IgG и IgM. Иммунные комплексы фиксируются в хрящевых структурах и синовиальной оболочке суставов, в стенке сосудов. Комплексы IgG(F_C)-IgM могут обладать свойствами криоглобулинов. Они способны конъюгировать с комплементом и активировать его. Тем самым включаются клеточные и гуморальные механизмы иммунного воспаления, запускающие деструктивные изменения суставов и вызывающие сосудистую патологию. Возникает вторичный иммунокомплексный васкулит - ведущая причина патологических изменений внутренних органов (легких, сердца, органов пищеварения, нервной системы) у больных РА.

Большое значение для патогенеза РА имеет нарушение процессов апоптоза (программированной клеточной гибели), приводящее к увеличению продолжительности жизни аутореактивных клеток, персистенции и экспрессии аутоантигенов, нарушению свертываемости крови за счет увеличения количества эндотелиальных сосудистых клеток, нарушению регенерации тканей.

Перегрузка и, как следствие, функциональная недостаточность протеолитических механизмов элиминации острофазовых белков и иммунных комплексов является причиной формирования при РА амилоидоза внутренних органов.

Клиническая картина

Чаще всего заболевание начинается с полиартрита, реже преобладают артралгии, возникает утренняя скованность в суставах, недомогание, общая слабость, похудание, субфебрильная температура, лимфаденопатия.

Выделяют следующие варианты начала РА:

- симметричный полиартрит с преимущественным поражением суставов кистей;
- моно- и олигоартрит (от 2 до 5 пораженных суставов) коленных и плечевых суставов, острый моноартрит крупных суставов, острый артрит с системными проявлениями;
- «палиндромный ревматизм» (рецидивирующие атаки острого симметричного полиартрита суставов кистей, реже – коленных и локтевых, которые длятся несколько часов и дней и заканчиваются полным выздоровлением);
- рецидивирующий бурсит и теносиновит лучезапястных суставов;
- ремитирующий серонегативный симметричный синовит с «подушкообразным» отеком у пожилых людей;
- генерализованная миалгия.

Начало заболевания может быть острым, подострым, вялотекущим.

При остром начале преобладают общие нарушения. Внезапно появляется лихорадка, нередко гектическая. Резко выражена общая слабость. Одновременно возникают интенсивные боли, скованность в суставах в течение суток.

При подостром дебюте РА в клинической картине преобладает суставной синдром. Артралгии постоянные, интенсивные, усиливающиеся при попытке движения в пораженных суставах. Беспокоит скованность, которая может уменьшаться только во второй половине дня. Ухудшение общего самочувствия менее выражено. Температура тела повышена умеренно.

Вялотекущее начало РА сопровождается умеренно выраженными болями, непродолжительной утренней скованностью суставов. Температура тела сохраняется нормальной.

Артрит характеризуется экссудативными явлениями в суставах. В полости воспаленных суставов появляется выпот, о чем свидетельствует внешняя дефигурация суставов (преходящее изменение конфигурации суставов, связанное с воспалительным процессом и проходящее под воздействием лечения), а также положительный симптом флюктуации. Боль в суставах и синовиальный выпот ограничивают движения больного.

Достаточно рано при РА может возникать нарушение функции кисти (больному трудно или невозможно сжать руку в кулак). Возникает типичный для РА положительный симптом поперечного сжатия кистей и стоп вследствие вовлечения в патологический процесс пястно- и плюснефаланговых суставов. Типичным признаком РА является устойчивая скованность в суставах, наиболее выраженная в утренние часы вследствие ночного покоя. Скованность в суставах является признаком синовита и определяет активность воспалительного процесса. При прогрессировании РА возникают деструкции суставного хряща и кости (эрозии, узур), возникают подвывихи, вывихи, контрактуры и анкилозы пораженных суставов. Эти процессы приводят к деформации суставов (необратимым изменениям конфигурации суставов за счет анатомических изменений). Атрофируются мышцы, относящиеся к обездвиженным суставам. Для РА характерна амиотрофия межкостных (червеобразных) мышц, приводящая к похуданию тыла кисти.

Существует ряд проявлений суставной патологии, типичных для РА.

- Ревматоидная кисть:
 - симптом «плавника моржа» - ульнарная девиация кисти - отклонение кисти в сторону локтевой кости предплечья;
 - симптом «шеи лебедя» - деформация кисти, вызванная сгибательной контрактурой в пястно-фаланговых суставах, переразгибанием в проксимальных и сгибанием в дистальных межфаланговых суставах;
 - симптом «пуговичной петли» - деформация кисти, вызванная сгибательной контрактурой проксимального межфалангового сустава одновременно с переразгибанием в дистальном межфаланговом суставе (положение пальцев руки при застегивании пуговицы);
 - симптом амиотрофии - атрофия и западение мышц на тыле кисти, вызванные ограничением движения в пястно-фаланговых суставах;
 - симптом «суставов исключения» - при РА чрезвычайно редко возникают поражения дистальных межфаланговых суставов, проксимального межфалангового сустава мизинца и первого пястно-фалангового сустава большого пальца кисти.
- Ревматоидная стопа:
 - поражение голеностопного сустава в сочетании с вальгусным отклонением стопы;
 - молоточковидная деформация пальцев стопы, подвывихи плюснефаланговых суставов, плоскостопие;
- Ревматоидное колено:

- сгибательная контрактура коленного сустава в сочетании с атрофией четырехглавой мышцы;
- формирование кисты Бейкера (результат выпячивания заднего заворота суставной сумки в подколенную ямку).

Вместе с суставами поражаются сухожилия и их синовиальные влагалища. Чаще воспаляются сухожильные сумки сгибателей и разгибателей пальцев. Это проявляется припухлостью, болезненностью. Слышны крепитации над сухожилиями при попытке двигать пальцами. Тендовагинит сгибателей кисти может вызывать сдавление срединного нерва, с формированием синдрома карпального канала. Об этом синдроме может идти речь, когда вместе с затруднениями движений возникают парестезии среднего и указательного пальцев, боли, распространяющиеся вверх по предплечью до локтя.

Кроме суставной патологии при РА возникает ряд системных нарушений, характерных в первую очередь для серопозитивного РА. Появляются ревматоидные узелки, лимфаденопатия, ревматоидный васкулит, поражения кожи, легких, сердца, органов пищеварения, печени, почек, нервной системы, глаз. У многих больных формируются железоперераспределительная гипохромная анемия, вторичный амилоидоз внутренних органов.

Ревматоидные узелки являются специфическим признаком РА. Они возникают, как правило, в период высокой активности воспалительного процесса, а уменьшаются в размерах или исчезают в период ремиссии заболевания. Это плотные, безболезненные структуры из соединительной ткани размерами от 2-3 мм до 2-3 см. Они могут быть подвижными, расположенными подкожно или спаянными с костью, апоневрозами мышц. Часто располагаются в местах повышенной травматизации – наружная поверхность локтевого сгиба, седалищные бугры, ахиллово сухожилие. Иногда ревматоидные узелки возникают в легких, в миокарде, на сердечных клапанах. Располагаясь в сухожилиях, они могут способствовать их разрыву.

Лимфаденопатия характерна для высокоактивного РА. Часто сочетается со спленомегалией. Увеличиваются подчелюстные, шейные, подмышечные, локтевые, паховые лимфоузлы. Распространенная лимфаденопатия типична для таких вариантов РА, как синдром Фелти, болезнь Стилла у взрослых.

Ревматоидный васкулит является основной причиной системных поражений у больных с серопозитивным РА. У многих больных он проявляется синдромом Рейно. В этих случаях охлаждение рук провоцирует выраженный спазм подкожных артерий. Пальцы становятся бледными,

обескровленными, а спустя короткий промежуток времени багрово синюшными, отечными за счет компенсаторной постгемической дилатации сосудистого русла.

Васкулит сосудов кожи вызывает появление сетчатого ливедо на нижних конечностях – контурного рисунка мелких подкожных вен на фоне бледной, истонченной кожи. На голенях возникают внутрикожные кровоизлияния, очаги некрозов, изъязвления, вызванные рецидивирующими инфарктами кожи. Обнаруживаются коричневатые пятна микроинфарктов на ногтевом ложе пальцев рук и ног.

Ревматоидная болезнь легких возникает у больных с высокими титрами ревматоидного фактора. Возможно развитие пневмонита, фиброзирующего альвеолита. У таких больных появляются симптомы дыхательной недостаточности. В легких выслушиваются влажные, звонкие, мелкопузырчатые хрипы, незвучные крепитации.

Может сформироваться плеврит, обычно сухой, с бессимптомным течением. Единственным проявлением этой патологии может быть шум трения плевры.

Сердечная патология при РА включает в себя малосимптомный, чаще очаговый гранулематозный миокардит. Он может проявляться экстрасистолией, блокадами проводящей системы сердца. Иногда формируется сухой перикардит с характерными для этой патологии шумом трения перикарда, подъемом интервала ST на ЭКГ. Иногда возникают гемодинамически компенсированные пороки – недостаточность митрального клапана, недостаточность клапанов устья аорты.

Ревматоидное поражение почек – хронический иммуннокомплексный гломерулонефрит – развивается не часто и, как правило, не приводит к почечной недостаточности. Появление симптомов нефротического синдрома при РА чаще всего связано с амилоидозом почек.

Периферическая полинейропатия, нередко возникающая у больных РА, проявляется нарушениями чувствительности, реже – двигательными расстройствами. Часто поражается малоберцовый нерв.

В отдельных случаях у больных РА может сформироваться синдром Шегрена. Он характеризуется функциональной недостаточностью и компенсаторной гиперплазией слюнных, слезных и других экзокринных желез. Появляется сухость слизистых оболочек, конъюнктивы с нарушениями зрения, возникают нарушения пищеварения.

Анемия, достаточно часто возникающая у больных РА, не сопровождается уменьшением содержания железа в организме. Она относится к категории железоперераспределительных. У больных с

иммуннокомплексными заболеваниями, к которым относится РА, значительная часть железа, депонированного в виде гемосидериновых комплексов, захватывается активными макрофагами вне костного мозга. Костный мозг обедняется железом, что и приводит в итоге к недостаточной продукции гемоглобина и эритроцитов.

РА нередко осложняется вторичным остеоартрозом. Вторичный остеоартроз сопровождается появлением типичных для этого заболевания остеофитов в виде узелков Бушара на проксимальных и Гебердена на дистальных межфаланговых суставах пальцев кистей рук.

При длительном течении РА возникает такое тяжелое осложнение как системный амилоидоз. Его клинические симптомы связаны с поражением в первую очередь почек, кишечника, печени. Амилоидоз почек обычно проявляется нефротическим синдромом. Для нефротического синдрома типичны следующие признаки: отеки, протеинурия, гипопротеинемия, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия. Амилоидоз кишечника вызывает тупые или спастические боли в животе без определенной локализации, нарушения стула в виде запора или диареи. Для амилоидоза печени характерна гепатомегалия, уплотнение печени. Могут появляться симптомы нарушения портальной гемодинамики, асцит.

Диагностика

В 1987 были разработаны **классификационные критерии Американской Коллегии Ревматологов (ACR).**

Критерии	Описание
1. Утренняя скованность	Утренняя скованность в суставах или околоуставных областях длительностью не менее 1 часа до максимального улучшения (в течение 6 недель и более)
2. Артрит 3 и более суставных областей	Припухлость мягких тканей или выпот (но не костный разрастания), определяемые врачом, в 3 или более областях из 14 следующих: проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных, локтевых, коленных, голеностопных, плюснефаланговых суставов (в течение 6 недель и более)
3. Артрит суставов кистей	Припухлость в области проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых или лучезапястных суставов (в течение 6 недель и более)

4. Симметричный артрит	Билатеральное поражение одноименных суставов из перечисленных в п.2 (в течение 6 недель и более)
5. Ревматоидный узелки	Подкожные узелки, располагающиеся над костными выступами, разгибательными поверхностями конечностей или околосуставными областями, определяемые врачом
6. Ревматоидный фактор	Повышенное количество ревматоидного фактора в сыворотке крови (определенного любым методом, который должен давать положительный результат не более чем у 5% здоровых людей)
7. Рентгенологические изменения	Изменения, характерные для РА, на рентгенограммах кистей и лучезапястных суставов в прямой проекции, включающие костные эрозии или значительную декальцификацию костей в пораженных суставах или околосуставных областях (изолированные изменения, характерные для остеоартроза, не учитываются)

РА может быть диагностирован, если у пациента присутствуют как минимум 4 из 7 приведенных выше критериев, причем первые 4 критерия должны присутствовать не менее 6 недель. При оценке клинических критериев необходим объективный подход – деформация суставов должна быть отчетливой и определяться врачом, анамнестических указаний на боли и припухлость в суставах недостаточно.

Необходимо учитывать, что критерии ACR, фактически, являются описанием развернутой клинической картины достаточно далеко зашедшего серопозитивного РА, они не годятся для решения задач ранней диагностики заболевания. В то же время одной из самых важных задач современной артрологии является диагностика раннего РА, существующего в течение 3-6 месяцев от начала первых клинических проявлений, так как базисная терапия, назначенная, именно в этот временной интервал имеет максимальную эффективность и способна значительно улучшить прогноз болезни. В 2010 году были разработаны новые критерии диагностики РА (D. Aletaha et al., 2010).

Классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010:

1. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность):

- 1 крупный сустав – 0 баллов
- 2-10 крупных суставов – 1 балл
- 1-3 мелких суставов – 2 балла
- 4-10 мелких суставов – 3 балла
- 10 и более суставов (из них 1 и более мелкие) – 5 баллов

2. Серология (РФ и АЦЦП):

- Отрицательны – 0 баллов
- Слабоположительны (выше нормы не более чем в 3 раза) – 3 балла

3. Длительность синовита:

- менее 6 недель – 0 баллов
- более 6 недель – 1 балл

4. Острофазовые показатели:

- норма СРБ и СОЭ – 0 баллов
- повышение СРБ и СОЭ – 1 балл

Определенный РА – если сумма баллов по 4 разделам составляет 6 и более баллов.

Существуют **рекомендации для врачей общей практики** (P. Emery, 2002) направлять на консультацию к ревматологу больных с подозрением на РА при наличии хотя бы одного из следующих симптомов:

1. 3 и более припухших суставов;
2. утренняя скованность в суставах в течение 30 минут и более;
3. вовлечение пястно- и плюснефаланговых суставов с положительными симптомами «сжатия» кистей и стоп.

Дополнительных диагностических усилий требуют особые клинические формы РА: синдром Фелти и болезнь Стилла у взрослых.

Синдром Фелти представляет собой сочетание РА с явлениями гиперспленизма (спленомегалия с гранулоцитопенией).

Диагностические критерии синдрома Фелти:

- серопозитивность - ревматоидный фактор в крови в высоком титре;
- спленомегалия (постоянный признак);
- высокая лихорадка;
- гепатомегалия;
- тяжелый деструктивный полиартрит;

- системные проявления Ра (васкулит, полинейропатия, легочный фиброз, синдром Шегрена, ревматоидные узелки);
- гиперпигментация кожи нижних конечностей;
- лейкоцитопения до $1,5-2 \cdot 10^9$ с абсолютной нейтропенией до 20-30%, анемия, высокая СОЭ;
- нейтропенический иммунодефицит со склонностью к инфекционным воспалительным процессам.

Болезнь Стилла у взрослых характеризуется началом в молодом возрасте (20-35 лет), примерно равным поражением мужчин и женщин, предпочтительной локализацией процесса с лучезапястных и тазобедренных суставах, причем деструктивные явления развиваются примерно у 30% больных.

Диагностические критерии болезни Стилла у взрослых:

Основные -

- серонегативность - отрицательные пробы на присутствие в крови ревматоидного фактора;
- длительная лихорадка до 39°C ;
- артрит или стойкая артралгия, нередко с вовлечением шейного отдела позвоночника;
- нестойкая (иногда только на высоте лихорадки) макуло-папулезная или эритематозная или розеолезная сыпь с преимущественной локализацией на коже спины, плечей, передней грудной клетки;
- нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

Дополнительные -

- боли в горле, склонность к назофарингеальным инфекциям;
- полисерозит;
- нарушение функции печени;
- лимфаденопатия;
- спленомегалия;
- поражение других внутренних органов;
- отрицательный антинуклеарный фактор;
- рентгенологические признаки артрита лучезапястных суставов.

Достоверный диагноз болезни Стилла у взрослых имеет место при наличии всех основных критериев.

Лабораторная диагностика

Метод обследования	Характерные изменения	Показания
Общий анализ крови + тромбоциты	Снижение гемоглобина, повышение СОЭ, лейкоцитоз (при лихорадке, болезни Стилла у взрослых) или лейкопения (синдром Фелти, лекарственная токсичность), тромбоцитоз (прямо коррелирует с активностью воспаления)	Оценка активности РА, оценка возможности назначения базисной терапии и эффективности ее проведения, мониторинг лекарственной токсичности
Биохимический анализ сыворотки крови (аланиновая, аспарагиновая трансаминазы, билирубин, мочеви-на, креатинин, альбу-мины, глобулины, общий белок, глюкоза)	Специфичных для РА изменения нет.	Оценка возможностей назначения базисной терапии, мониторинг лекарственной токсичности
Анализ сыворотки крови на РФ	Содержание РФ в сыворотке выше нормы. При использовании реакции агглютинации (латекс-агглютинации или реакции Ваалер-Роузе) нормальный уровень IgM <1:40, при нефелометрии - <15 МЕ/мл, при ИФА - <20 МЕ/мл.	Положительный результат определения РФ является критерием диагностики РА. Диагностическая чувствительность IgM составляет 50-90%, специфичность – 80-93%.
Анализ сыворотки крови на С-реактивный белок классическими и высокочувствитель-	Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови выше нормы. Нормальное значение уровня С-	Оценка активности воспалительного процесса, эффективность проводимой терапии, прогнозировании риска

<p>ными (вч) методами</p>	<p>реактивного белка при определении классическими методами (иммунодиффузия, турбидиметрия и нефелометрия) <5 мг/л, при использовании высокочувствительных методик (ИФА, иммунонефелометрия и турбидиметрия) - <3 мг/л.</p>	<p>прогрессирования деструкции суставов. Оценка уровня вч С-реактивного белка имеет большое значение для стратификации больных РА по степени кардиоваскулярного риска.</p>
<p>Анализ сыворотки крови на антитела к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП).</p>	<p>Увеличение титров АЦЦП. Нормальный уровень АЦЦП в сыворотке крови при использовании ИФА составляет <5 ЕД/мл.</p>	<p>Повышение титра АЦЦП является критерием диагностики РА (диагностическая чувствительность 41-80%, специфичность – 93-99%), а также прогностическим маркером тяжелого эрозивного поражения суставов (чувствительность 67-78%, специфичность – 57-82%)</p>
<p>Иммунологическое исследование сыворотки крови с определением антинуклеарного фактора (АНФ), концентрации иммуноглобулинов, компонентов комплемента, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)</p>	<p>Увеличение титров АНФ у 30-40% больных при тяжелом течении РА (нормальный уровень АНФ <1:40 при использовании криостатных срезов печени или почек лабораторных животных), увеличение концентраций иммуноглобулинов, компонентов комплемента (нормальное содержание</p>	<p>Не является рутинным методом обследования больных, используется для дифференциальной диагностики РА с другими аутоиммунными заболеваниями, для оценки эффективности проводимого лечения.</p>

	С ₃ 0,9-1,8 г/л, С ₄ – 0,1-0,4 г/л), ЦИК (нормальное содержание <56 ед).	
Анализ синовиальной жидкости (цитоз, РФ, рагоциты, мочевая кислота и др.)	Увеличение титра РФ, появление рагоцитов (нейтрофилы в процессе фагоцитоза иммунных комплексов, содержащих ревматоидный фактор), лейкоцитоз более 6000 лейкоцитов в мм ³ , нейтрофилез (25-90%).	Метод дифференциальной диагностики РА с другими заболеваниями суставов (гнойный артрит, синовит при остеоартрозе, подагра).
Анализ плевральной жидкости	Характерны признаки экссудата (белок >3 г/л, глюкоза <5 ммоль/л, ЛДГ >1000 ед./мл, рН 7,0, РФ >1:320, цитоз (лимфоцитоз, нейтрофилез)).	Дифференциальная диагностика с другими заболеваниями легких и плевры.
Общий анализ мочи	Специфических для РА изменений нет.	Оценка возможности назначения лекарственной терапии, мониторинг лекарственной токсичности, скрининг для ранней диагностики поражения почек, амилоидоза.

Инструментальная диагностика

Метод обследования	Цель обследования	Категории пациентов
Рентгенологическое исследование суставов (кисти с лучезапястными суставами и стопы в прямой проекции)	Диагностика РА, контроль за прогрессированием заболевания, эффективностью лечения, определение показаний для ортопедической коррекции	Все пациенты

Рентгенография крупных суставов, позвоночника, крестцово-подвздошных суставов	Дифференциальная диагностика РА	Пациенты со стойкими артритами крупных суставов, подозрением на сакроилеит, воспалительное поражение позвоночника, нестабильность шейного отдела позвоночника
Магнитнорезонансная томография (МРТ) суставов	Выявление деструктивных процессов на ранних стадиях болезни, уточнение диагноза РА	Пациенты с неясным артритом
Ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов	Выявление деструктивных процессов на ранних стадиях болезни, уточнение характера изменений в суставах и околоуставных структурах	Пациенты с ранним артритом, а также пациенты, нуждающиеся в уточнении степени деструктивных изменений в суставах
Артроскопия	Дифференциальная диагностика РА	Больные с синовитами неясного генеза
Биопсия синовиальной оболочки, морфологических анализ биоптатов	Дифференциальная диагностика РА	Больные с неустановленным диагнозом
Денситометрия	Диагностика остеопороза	Пациенты, имеющие факторы риска остеопороза (возраст старше 50 лет для женщин и 60 лет для мужчин, стойкая активность заболевания, масса тела <60 кг, прием глюкокортикоидов и др.)
Биопсия подкожного узелка, морфологическое исследование	Дифференциальная диагностика РА	Больные с подкожными узелками неясного генеза

Биопсия тканей (слизистой ЖКТ, десны) с исследованием на амилоидоз	Выявление вторичного амилоидоза	Длительно болеющие РА (более 10 лет), пациенты с подозрением на амилоидоз
Фиброэзофагодуоденоскопия	Оценка состояния слизистой пищевода, желудка и 12-перстной кишки, определение возможности проведения лекарственной терапии, исключение онкопатологии	Пациенты с «язвенным» анамнезом, с подозрением на онкопатологию. Пациенты, которым планируется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов и длительно получающие эти препараты.
Эхокардиография	Диагностика миокардита, перикардита, ишемической болезни сердца и др.	Пациенты с подозрением на патологию сердца

Методы оценки суставного синдрома при РА:

Основными оцениваемыми параметрами суставного синдрома при РА являются: боль или болезненность, припухлость, подвижность.

Спонтанная **боль в суставах** может оцениваться:

в баллах:

1. 0 баллов – боль отсутствует;
2. 1 балл – слабая боль;
3. 2 балла – умеренная боль;
4. 3 балла – сильная боль.

по степени выраженности без балльной оценки:

1. слабая боль – боль только при движении;
2. умеренная боль – боль при движении и в покое, прерывающая ночной сон только в неудобном положении;
3. сильная боль – постоянная выраженная боль, неоднократно прерывающая ночной сон.

по шкале ВАШ (визуально-аналоговая шкала):

Крайняя левая точка соответствует отсутствию боли, крайняя правая – той максимальной боли, которую человек испытывал в жизни.

Пример визуально-аналоговой шкалы

Больной отмечает на отрезке перпендикуляр, длина которого соответствует выраженности боли.

Болезненность – это боль, возникающая при пальпации сустава с силой примерно 4 кг/см^2 . Эта сила достигается при стандартном надавливании на сустав большим или указательным пальцем таким образом, чтобы побелел кончик ногтевой фаланги исследователя.

Болезненность учитывается **качественно**:

1. 0 баллов – болезненности нет;
2. 1 балл – болезненность есть.

и **количественно**:

1. 0 баллов – отсутствие болезненности;
2. 1 балл – наличие слабой болезненности (пациент сообщает о болевых ощущениях);
3. 2 балла – наличие выраженной болезненности (пациент морщится при пальпации);
4. 3 балла – наличие сильной боли при пальпации (пациент стремится отстраниться от исследования).

Припухлость области сустава – это припухлость мягких тканей, соответствующая контуру сустава. Припухлость свидетельствует о наличии синовиального выпота. Характерным признаком припухлости является флюктуация. Вследствие припухлости ограничивается объем движения в суставе. В случае припухлости области сустава говорят о деформации сустава.

Припухлость может оцениваться **качественно**:

1. 0 баллов – припухлости нет;
2. 1 балл – припухлость есть.

и **количественно**:

1. 0 баллов – припухлости нет;
2. 1 балл – припухлость сомнительная;
3. 2 балла – припухлость явная;
4. 3 балла – припухлость выраженная.

Подвижность в суставах оценивается отдельно по активным (совершаемым самим больным) и пассивным (совершаемым врачом) движениям. Нормальные объемы движений в суставах в различных плоскостях представлены в специальных таблицах.

В ревматологии существуют суставные индексы – суммарные показатели выраженности болезненности и/или припухлости суставов или суставных областе (в случае объединения нескольких суставов в одну область, например, область пястнофаланговых суставов, причем в этом случае суммарную оценку проводят по максимально болезненному или припухшему суставу).

Наиболее часто используются следующие индексы:

ACR – счет болезненных суставов: оценивается 68 суставов, болезненность учитывается качественно (0/1 балл).

ACR – счет припухших суставов: оценивается 66 суставов, припухлость учитывается качественно (0/1 балл).

Индекс Ричи: оценивается 26 суставных областе (53 сустава), болезненность учиывается количественно по 4-х балльной шкале. Максимальный счет 78.

Индекс Томпсона-Кирвана: комбинированный индекс, учитывающий болезненность и припухлость с учетом коэффициента размера сустава, оценивается 38 суставов.

Счет 36 суставов с качественной (0/1 балл) оценкой отдельно болезненных и припухших суставов.

Счет 28 суставов с качественной (0/1 балл) оценкой болезненных и припухших суставов.

Определение функциональных возможностей пациента с РА проводится с использованием опросников состояния здоровья (Health Assessment Questionary – HAQ; 1992), теста Ли и др.

На фоне лечения БПВП необходимо регулярно (не реже 1 раза в 3 месяца) определять эффективность проводимой терапии посредством оценки динамики активности воспалительного процесса. Для этих целей рекомендуется использовать индекс DAS, включающий суставной индекс Ричи, счет припухших суставов из 44 суставов, скорость оседания эритроцитов и общую оценку состояния здоровья по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Индекс DAS вычисляется по формуле:

$$DAS4=0,54*\sqrt{\text{индекс Ричи}+0,065*BC+0,33*\ln(COЭ)+0,007*CЗП};$$

где BC – количество воспаленных суставов, CЗП – общая оценка состояния здоровья пациентом. Значения индекса $DAS4 \leq 2,4$ соответствует 1 степени активности, 2,4-3,7 – 2 степени активности, $>3,7$ – 3 степени.

Классификация

Современная международная классификация МКБ 10 выделяет две группы РА: серопозитивный ревматоидный артрит (M05.) и другие ревматоидные артриты (M06.).

В группу серопозитивного РА входят:

- синдром Фелти;
- ревматоидная болезнь легкого;
- ревматоидный васкулит;
- РА с вовлечением других органов и систем;
- другие серопозитивные РА;
- серопозитивный РА неуточненный.

В группу других РА включены:

- серонегативный РА;
- болезнь Стилла, развившаяся у взрослых;
- ревматоидный бурсит;
- ревматоидный узелок;
- воспалительная полиартропатия;
- другие уточненные РА;
- РА неуточненный.

Клинико-иммунологическая характеристика (2001г.):

- Ревматоидный артрит серопозитивный:
 - полиартрит;
 - ревматоидный васкулит (дигитальный артериит, хронические язвы голеней, синдром Рейно и др.);
 - ревматоидные узелки;
 - полинейропатия;
 - ревматоидная болезнь легких;
 - синдром Фелти.
- Ревматоидный артрит серонегативный:
 - полиартрит;
 - болезнь Стилла у взрослых.

Степени активности:

- 0 – ремиссия. Характеризуется следующими показателями: боль (по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)), см – 0; утренняя скованность – нет; полиартрит, выраженность – отсутствует; СОЭ (скорость оседания эритроцитов) мм/час – меньше 15; С-реактивный белок – норма.
- I – низкая. Характеризуется следующими показателями: боль (ВАШ), см – меньше 3; утренняя скованность – до 60 мин, полиартрит, выраженность – незначительная; СОЭ, мм/час – от 16 до 30; С-реактивный белок превышает нормальный уровень не более чем в 2 раза.
- 2 – умеренная. Характеризуется следующими показателями: боль (ВАШ), см – от 3 до 6; утренняя скованность – до 12 час.; полиартрит,

выраженность – умеренная; СОЭ мм/час – 31-45; С-реактивный белок превышает нормальный уровень в 2-3 раза.

- 3 - высокая. Характеризуется следующими показателями: боль (ВАШ), см – свыше 6; утренняя скованность – в течение всего дня; полиартрит, выраженность – значительная; СОЭ мм/час – больше 45; С-реактивный белок превышает нормальный уровень более чем в 3 раза.

Рентгенологические стадии по Штейнброкеру:

- I - околосуставной остеопороз;
- IIa – стадия I + сужение суставной щели;
- IIб – стадия IIa + немногочисленные костные эрозии (до 5);
- III – стадия IIб + множественные костные эрозии (более 5), подвывихи в суставах;
- IV – стадия III + костный анкилоз.

Допускается не разделять II стадию на IIa и IIб.

Функциональные классы РА (международная классификация ACR, 1991г.):

- I – полностью сохранены **A, B, B**.
- II – сохранены **A, B**, ограничены **B**.
- III – сохранены **A**, ограничены **B, B**.
- IV – ограничены **A, B, B**.

A – самообслуживание: одевание, принятие пищи, уход за собой и т.п.

B – непрофессиональная деятельность: элементы досуга, отдыха, занятия спортом и т.п. с учетом пола и возраста.

B – профессиональная деятельность: работа, учеба, ведение домашнего хозяйства (для домашних работников) с учетом пола и возраста.

В 2007 году в Институте ревматологии РАМН разработан проект новой клинической классификации ревматоидного артрита с учетом современных представлений об этом заболевании. В ней выделены следующие разделы:

1. Основной диагноз:

- РА серопозитивный;
- РА серонегативный;
- Особые клинические формы (синдром Фелти, ревматоидная болезнь легкого, ревматоидный васкулит, РА с вовлечением других органов и систем, болезнь Стилла у взрослых, ревматоидный бурсит, ревматоидный узелок);
- Недифференцированный артрит (моноартрит, олигоартрит, полиартрит).

2. Клиническая стадия:

- Ранняя стадия: длительность болезни менее 2 лет;
- Развернутая стадия: длительность болезни более 2 лет;
- Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более при наличии выраженной деструкции мелких (III-IV) стадия и крупных суставов, наличии осложнений.

3. Активность болезни:

- 0 = ремиссия (DAS28 <2,6);
- 1 = низкая (DAS28 2,6-3,2);
- 2 = средняя (DAS28 3,3-5,1);
- 3 = высокая (DAS28 >5,1).

4. Системные проявления:

- ревматоидные узелки;
- полинейропатия, множественный полиневрит;
- кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит);
- синдром Рейно;
- генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия;
- плеврит (сухой, выпотной);
- фиброзирующий альвеолит (диффузный интерстициальный легочный фиброз);
- перикардит (сухой, выпотной);
- гломерулонефрит (по данным биопсии почки);
- синдром Фелти;
- синдром Шегрена;
- эписклерит, склерит.

5. Инструментальная характеристика:

- Наличие эрозий (с использованием рентгенографии или МРТ):
 - неэрозивный;
 - эрозивный;
- Рентгенологическая стадия по Штейнброкеру:
 - Стадия I (ранняя): отсутствие деструктивных изменений при рентгенологическом исследовании, могут отмечаться рентгенологические признаки остеопороза;
 - Стадия II (умеренная): рентгенологические признаки остеопороза с незначительной деструкцией субхондральной кости или без нее, может быть небольшая деструкция хряща, отсутствие суставных

деформаций при возможном ограничении объема движений в суставе, атрофия прилегающих мышц, возможны изменения внесуставных мягких тканей (узелки, тендовагинит);

- Стадия III (тяжелая): рентгенологические признаки деструкции хряща и кости наряду с остеопорозом, деформация суставов, в частности, подвывихи, ульнарная девиация или переразгибание, без фиброзного или костного анкилоза, выраженная мышечная атрофия, возможны изменения внесуставных мягких тканей (узелки, тендовагинит);
- Стадия IV (терминальная): в дополнение к критериям III стадии наличие фиброзного или костного анкилоза.

6. Дополнительная иммунологическая характеристика – антицитруллиновые антитела:

- АЦЦП – позитивный;
- АЦЦП – негативный.

7. Функциональный класс:

- I – полностью сохранены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность;
- II – сохранены: самообслуживание, профессиональная деятельность, ограничена непрофессиональная деятельность;
- III – сохранено: самообслуживание, ограничены: непрофессиональная и профессиональная деятельность;
- IV – ограничены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность.

8. Осложнения:

- остеонекроз;
- остеопороз;
- туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов);
- генерализованная амиотрофия (кахексия);
- вторичный амилоидоз;
- вторичный артроз;
- подвывих в атлanto-аксиальном суставе.

Лечение

Цели лечения пациентов с РА:

1. предотвратить или замедлить прогрессирование деструктивных процессов в суставах и обусловленных ими функциональных нарушений;

2. добиться ремиссии РА;
3. уменьшить выраженность симптомов артрита и системных проявлений;
4. улучшить качество жизни пациентов;
5. увеличить продолжительность жизни пациентов с РА.

Большое значение для эффективной терапии имеет обучение пациента с целью достижения максимально возможного комплаенса, т.е. приверженности пациента проводимому лечению. Пациент должен быть информирован о своем заболевании, о прогнозе, необходимости длительного лечения под контролем ревматолога. Пациент с РА должен знать, какие лекарственные препараты он принимает, и в каких дозировках, какое воздействие оказывают эти препараты на основные клинические проявления болезни, как вести себя во время обострения болезни и каким образом избегать факторов, способных вызвать обострение заболевания. Кроме того, пациент должен быть информирован о проявлениях побочных действий используемых им лекарственных препаратов, а также о том, что в этой ситуации необходимо немедленно обратиться к ревматологу. Женщины детородного возраста должны быть информированы о необходимости контрацепции, особенно при приеме цитостатических препаратов. Планирование и ведение беременности должно осуществляться под контролем ревматолога и гинеколога. Приветствуется посещение пациентом школы больного РА.

Пациентам с РА необходимо придерживаться сбалансированной диеты с включением в пищу полиненасыщенных жирных кислот, фруктов и овощей, а также достаточного количества белка и кальция (мясо, рыба, молочные продукты). Пациенты с ожирением должны придерживаться гипокалорийной диеты. Целесообразно отказаться от приема алкоголя и курения. Употребление алкоголя на фоне лечения цитостатическими препаратами недопустимо. Пациенты с РА должны быть обучены стереотипной двигательной активности в зависимости от существующих у них функциональных нарушений. Полезными являются занятия лечебной физкультурой. Для профилактики и коррекции деформаций суставов или нестабильности шейного отдела позвоночника используют ортопедические приспособления, потребность в которых определяет ревматолог и ортопед.

Физиотерапевтические процедуры не обладают доказанной эффективностью при РА и не влияют на прогрессирование болезни, а являются лишь дополнением к медикаментозному лечению. В период обострения заболевания физиотерапия не рекомендуется, а тепловые процедуры (озокерит, парафинолечение и др.) могут вызвать обострение РА. Наиболее оправдано применение таких процедур, как локальная лазерная

терапия, криотерапия, фонофорез лекарственных средств. Бальнеотерапия радоном и сероводородом показана только у пациентов в стадии ремиссии.

Санаторно-курортное лечение показано только больным с минимальной активностью РА или в стадии ремиссии.

Медикаментозное лечение

Для лечения РА используют следующие группы лекарственных средств:

1. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП):
 - 1.1. неселективные ингибиторы циклооксигеназы;
 - 1.2. селективные ингибиторы циклооксигеназы -1;
 - 1.3. преимущественно селективные ингибиторы циклооксигеназы-2;
 - 1.4. селективные (специфические) ингибиторы циклооксигеназы-2;
 - 1.5. селективные ингибиторы циклооксигеназы-3.
2. Глюкокортикоиды;
3. Базисные противовоспалительные препараты (БПВП):
 - 3.1. синтетические БПВП;
 - 3.2. биологические БПВП.
4. Новые средства для лечения РА: системная энзимотерапия;
5. Лечение остеопороза.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП являются симптом-модифицирующими препаратами, не влияют на процессы формирования и прогрессирования костно-хрящевой деструкции. Их основное назначение – устранение субъективных болезненных ощущений, связанных с воспалением. Противовоспалительный, анальгетический и жаропонижающий эффекты НПВП связан с подавлением ими активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ) или его изофермента – ЦОГ-2. Подавление активности изофермента ЦОГ-1, обладающего цитопротективными свойствами, связано с реализацией побочных эффектов НПВП – эрозивно-язвенным поражением желудочно-кишечного тракта, нефротоксичностью, нарушением агрегации тромбоцитов и т.д.

Неселективные НПВП подавляют активность как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Из них наиболее часто используются:

- Производные фенилуксусной кислоты:
 - Диклофенак 75-150 мг в сутки;
 - Ацеклофенак 100 мг 2 раза в день;
- Производные пропионовой кислоты:
 - Ибупрофен 1200-3200 мг в сутки в 3-4 приема;
 - Напроксен 0,5–0,75 2 раза в день внутрь.
- Производные индолуксусной кислоты:

- Индометацин 75-150 мг в сутки в 3-4 приема;
- Оксикамы.
 - Пироксикам 10-20 мг в сутки в 1 прием;
 - Лорноксикам 8-16 мг в сутки в 2 приема.

Селективные ингибиторы ЦОГ-1 не оказывают влияние на ЦОГ-2, что обусловлено дозозависимым эффектом. Подобную активность демонстрирует аспирин, применяемый в малых дозах (75-80 мг в сутки).

Преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 подавляют активность ЦОГ-2, а на ЦОГ-1 оказывают более слабое воздействие, чем неселективные НПВП. К этой группе относятся:

- Нимесулид 200-400 мг в сутки в 2 приема;
- Мелоксикам 7,5-15 мг в сутки в 1 прием.

Селективные НПВП избирательно подавляют активность ЦОГ-2. К этим препаратам относятся коксибы:

- Целекоксиб (целебрекс) 200-400 мг/сутки в 2 приема.
- Рофекоксиб, эторикоксиб, вальдекоксиб и др.

Целекоксиб нельзя назначать пациентам с аллергией к сульфосодержащим препаратам (сульфаниламиды и др.).

Селективные ингибиторы ЦОГ-3 оказывают анальгетическое и жаропонижающее воздействие за счет угнетения активности ЦОГ-3, расположенной в клетках коры головного мозга. К этим препаратам относится:

- Ацетаминофен (парацетамол) 0,5 – до 4 раз в день. Препарат может комбинироваться с другими НПВП средствами.

Одним из основных неблагоприятных эффектов НПВП является гастро- и энтеротоксичность, способность индуцировать эрозивные и язвенные повреждения слизистой ЖКТ, вызывать язвенные кровотечения. При блокировании ЦОГ-1 происходит подавление синтеза простаноидов, угнетаются защитные свойства слизистой оболочки желудка, повышается чувствительность к воздействию кислоты и пепсина. Патология желудка и двенадцатиперстной кишки, связанная с приемом НПВП, сопровождающаяся повреждением слизистой оболочки с развитием эрозий, язв и их осложнений, называется НПВП-индуцированной гастропатией. Парентеральный и ректальный пути введения уменьшают симптомы поражения слизистой ЖКТ, но не снижают риск развития этих поражений. Пациентам с факторами риска НПВП-гастропатии необходимо назначать, прежде всего, селективные НПВП, а также с целью профилактики гастроинтестинальных осложнений – блокаторы протонной помпы (омепразол 40 мг в сутки в 2 приема).

К факторам риска НПВП-индуцированной гастропатии относятся:

1. Пожилой возраст (старше 65 лет);
2. Поражение ЖКТ в анамнезе (язвы, кровотечения);
3. Прием высоких доз НПВП;
4. Сочетанный прием нескольких НПВ, включая низкие дозы аспирина;
5. Коморбидные состояния (сопутствующая патология, в том числе сердечно-сосудистая);
6. Прием глюкокортикоидов и антикоагулянтов;
7. Инфекция *Helicobacter pylori*.

Следует обращать внимание не только на гастроэнтерологическую, но и на кардиологическую безопасность применения НПВП. Установлено, что НПВП могут вызывать повышение артериального давления. Сочетанное применение НПВП снижает эффективность антигипертензивных препаратов из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов, диуретиков. Препараты из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2 могут способствовать тромбообразованию у больных с атеросклерозом и ИБС. Ибупрофен и индометацин отменяют антитромботический (антиагрегантный) эффект малых доз аспирина (диклофенак таким негативным эффектом не обладает). Применение любого препарата из группы НПВП уменьшает выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью. Пациенты, принимающие НПВП и имеющие склонность к тромбообразованию, а также кардиоваскулярные факторы риска нуждаются в назначении низких доз аспирина.

При назначении любых НПВП при РА необходимо помнить, что эти препараты не оказывают патогенетического действия и не способны повлиять на течение заболевания. Вследствие этого назначение любого НПВП в качестве единственного лекарственного средства для лечения РА недопустимо и является врачебной ошибкой.

Глюкокортикоиды (ГК)

ГК оказывают мощное противовоспалительное действие, превышающее по силе НПВП. ГК блокируют синтез провоспалительных цитокинов и простагландинов, а также оказывают антипролиферативный эффект. Действие ГК на клиническую симптоматику и лабораторные признаки заболевания является дозозависимым. Преимуществом ГК является их способность обладать небольшим базисным (патогенетическим) действием при применении в малых дозах per os (менее 10 мг/сутки в пересчете на преднизолон). При лечении раннего РА применение базисных препаратов совместно с низкими дозами ГК более эффективно, чем

монотерапия базисными средствами. Однако монотерапия ГК должна назначаться только в исключительных случаях. Начинать лечение РА с ГК без назначения базисных препаратов нецелесообразно. Назначение ГК должно осуществляться только врачом-ревматологом с учетом факторов риска реализации побочных эффектов ГК терапии. К основным побочным эффектам относятся следующие: сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, дислипидемия и атеросклероз, отеки, гипокалиемия), гормонально-метаболические (гиперкортицизм, стероидный сахарный диабет, остеопороз, вторичная аменорея, гирсутизм, импотенция, остеонекроз), желудочно-кишечные (усиление аппетита, тошнота, рвота, пептические язвы), кожные (стрии, истончение кожи), психоневрологические (психические расстройства), повышение восприимчивости к инфекциям, нарушение заживления ран. В течение первого года приема глюкокортикоидов внутрь потеря костной массы составляет около 25%, в последующем 3,5 костной массы теряется ежегодно. В последнее время ревматологи всего мира приходят к единому мнению о том, что не существует «безопасной» дозы глюкокортикоидов. Прием внутрь даже 2,5 мг преднизолона ежедневно может привести к реализации побочных эффектов.

Варианты ГК терапии при РА:

1. Системная терапия низкими дозами ГК (до 10 мг/сутки в пересчете на преднизолон) per os.

Показания:

1. Терапия раннего РА до начала действия базисных препаратов, принимаемых совместно с ГК («бридж» - терапия, от англ. - мост);
2. Отсутствие эффекта базисной терапии, реализация ее побочных эффектов;
3. Противопоказания к назначению НПВП;
4. Достижение ремиссии серонегативного РА у лиц пожилого возраста

2. Системная терапия средними и высокими дозами ГК, включая пульс-терапию.

Средние дозы ГК для приема per os составляют 15 мг/сутки и более в пересчете на преднизолон. Пульс-терапия проводится внутривенно капельно в количестве 250-1000 мг по преднизолону, как правило, в течение 3 дней подряд. Пульс-терапия позволяет достигнуть быстрого, но непродолжительного (от 3 до 12 недель) подавления активности воспалительного процесса. Предпочтение отдается метилпреднизолону для внутривенного введения (Солу-медролу), так как он является более активным и длительно действующим по сравнению с преднизолоном. Препарат в дозе 1000 мг и более оказывает так называемый негеномный эффект, обусловленный рецепторным механизмом, наступающий через 1-2 минуты

от начала введения. Обычно разводится препарат в 250 мл физиологического раствора, время инфузии 35-40 минут. При гипопроteinемии целесообразно дополнительно назначать внутривенно препараты альбумина, так как при снижении содержания белка в сыворотке крови эффективность метилпреднизолона снижается.

Показания:

1. Тяжелые системные проявления РА (в некоторых случаях, например, при ревматоидном васкулите, целесообразно совместное введение ГК и цитостатиков (циклофосфана или метотрексата));
2. Особые формы РА: синдром Фелти, болезнь Стилла у взрослых.

Проведение пульс-терапии позволяет снизить дозу преднизолона per os, уменьшить частоту внутрисуставных введений.

Необходимо отметить, что влияние пульс-терапии ГК на прогрессирование РА не доказано, вследствие чего выбор этого варианта лечения должен осуществлять ревматолог по строгим показаниям.

Проведение пульс-терапии после предшествующего плазмафереза составляет основу так называемой интенсивной (синхронизированной) терапии РА. Механизм плазмафереза основан на элиминации аутоантител, иммунных комплексов, цитокинов, продуктов воспаления и подавлении антителосинтезирующей функции лимфоцитов. Проведение пульс-терапии исключает развитие синдрома «рикошета». Показанием для данной процедуры являются системные проявления РА, синдром Фелти, болезнь Стилла у взрослых, торпидное течение РА.

3. Локальная терапия ГК.

Локальная терапия подразумевает внутрисуставное или периартикулярное введение микрокристаллических препаратов ГК. Преимущество локальной терапии состоит во введении ГК непосредственно в очаг воспаления. Данная терапия обладает выраженным противовоспалительным действием не только в непосредственном очаге воспаления, но и производит небольшой системный эффект. Однако положительное влияние локальной терапии на прогрессирование деструкции суставов не доказано.

Показанием для локальной терапии является необходимость быстро подавить активный воспалительный процесс в суставах в дебюте заболевания или при выраженном обострении;

Препараты, используемые для локальной терапии:

1. Триамсинолона гексацетонид;
2. Триамсинолона ацетонид (кеналог);
3. Метилпреднизолона ацетат (метипред);

4. Бетаметазона дипропионат (входит в состав дипроспана);
5. Бетаметазона ацетат;
6. Гидрокортизона ацетат.

Доза вводимого препарата определяется размером пораженного сустава и составляет, например, при использовании кеналога 40 мг для коленного сустава, 20 мг для плечевого, локтевого, голеностопного или лучезапястного сустава. В настоящее время предпочтение отдается дипроспану, представляющему собой комбинацию двух солей - бетаметазона натрия фосфата и дипропионата, одна из которых обладает быстрым анальгетическим эффектом, а вторая – длительным действием (30 дней и более). Дипроспан в зависимости от размера сустава вводится в дозе от 0,25 до 2 мл. Максимальный эффект после локального введения ГК наступает на 2-3 день, сохраняется в течение 2-4 недель.

Основными принципами локальной терапии ГК при РА являются следующие:

1. введение ГК в сустав должно осуществляться по строгим показаниям и только при активном артрите;
2. при подозрении на наличие сопутствующей инфекции локальная терапия противопоказана;
3. введение ГК в сустав должно производиться в асептических условиях;
4. перед введением ГК производится эвакуация избыточного количества синовиальной жидкости, сустав промывается физиологическим раствором;
5. повторные введения ГК в один и тот же сустав проводятся не чаще, чем 3 раза в год;
6. введение ГК в протезированный сустав противопоказано;
7. в течение 24 после введения ГК необходимо исключить физическую нагрузку на данный сустав;
8. от введения ГК в тазобедренный сустав целесообразно воздерживаться в связи со сложностью техники артроцентеза и высоким риском развития осложнений, прежде всего остеонекроза головки бедренной кости;
9. частая потребность в локальной терапии должна стать поводом для коррекции проводимой системной (прежде всего базисной) лечения РА.

Необходимо помнить, что локальная терапия ни в коем случае не является эквивалентом базисного лечения, а назначается и проводится ревматологом в качестве дополнения к системной базисной и противовоспалительной терапии по строгим показаниям.

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП)

БПВП (disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)) составляют основу медикаментозного лечения РА. При постановке диагноза РА и при

отсутствии противопоказаний эти препараты должны быть назначены всем пациентам как можно раньше (в пределах 3 месяцев от развития первых симптомов заболевания). Промедление с назначением БПВП является врачебной ошибкой, так как раннее начало базисной терапии значительно тормозит прогрессирование деструкции суставов и создает предпосылки для достижения ремиссии у пациентов с РА. Напротив, начало терапии БПВП через 3 и более месяцев от начала заболевания ассоциируется со снижением ее эффективности. Необходимо проводить тщательный выбор препарата для базисной терапии и подбор его оптимальной дозы, а также по мере необходимости проводить коррекцию базисной терапии в зависимости от клинического течения РА. При отсутствии противопоказаний и хорошей переносимости базисная терапия проводится пациентам пожизненно. Отмена БПВП, как правило, приводит к обострению суставного синдрома при РА, а также может провоцировать развитие системных проявлений. Лечение БПВП необходимо продолжать при снижении активности воспалительного процесса, а также при ремиссии РА при условии коррекции дозы избранного для базисной терапии лекарственного средства. Несмотря на прием БПВП деструкция суставов у пациентов с РА может прогрессировать.

При назначении БПВП необходимо проводить клинический и лабораторный мониторинг каждого пациента для раннего выявления признаков реализации побочных эффектов проводимого лечения. Женщинам репродуктивного возраста на фоне приема БПВП необходима контрацепция.

DMARDs делятся DMARDs на два больших класса: синтетические химические соединения (sDMARDs) и биологические агенты (bDMARDs). В настоящее время предложена новая номенклатура болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов.

Болезнь-модифицирующие препараты (DMARDs)			
Синтетические		Биологические	
Традиционные (csDMARDs)	Таргетные (tsDMARDs)	Оригинальные (boDMARDs)	Биосимиляры (bsDMARDs)

Термин традиционные болезнь-модифицирующие средства включают такие химические агенты как метотрексат, сульфасалазин и лефлюномид. Тофацитиниб, новый болезнь-модифицирующий препарат, специфически действующий в отношении внутриклеточных тирозиновых киназ, которые передают цитокин-опосредованные сигналы через JAK-STAT механизм

(janus kinases JAKs), представляет собой таргетированный (имеющий определенную мишень для своего действия) синтетический болезнь-модифицирующий препарат (tsDMARDs). Пять доступных в настоящее время блокаторов ФНО-альфа (адалимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт, голимумаб и инфликсимаб); блокатор костимуляции Т-лимфоцитов, абатацепт; анти-В клеточный агент, ритуксимаб; моноклональные антитела, блокирующие рецепторы ИЛ-6, тоцилизумаб; а также ингибитор ИЛ-1, анакинра относятся к биологическим оригинальным препаратам (boDMARDs).

Биологические оригинальные препараты (boDMARDs)

- **Ингибиторы цитокинов**
 - ФНО-альфа: инфликсимаб** (Remicade)
 - адалимумаб** (Humira)
 - цертолизумаба пэгол** (Cimzia)
 - этанерцепт** (Enbrel)
 - голимумаб** (Simponi)
 - ИЛ-1: анакинра** (Kineret)
 - ИЛ-6: тоцилизумаб** (RoActemra)
- **Направленные на Т-клетки**
 - абатацепт** (Orencia)
- **Направленные на В-клетки**
 - ритуксимаб** (Mabthera)

Биосимиляры, в частности, Фламмегис, обозначаются bsDMARDs.

Синтетические БПВП

По эффективности, переносимости и стоимости препаратами выбора для лечения РА являются метотрексат, сульфасалазин и лефлуномид.

Метотрексат является «золотым стандартом» лечения РА. Препарат относится к группе антиметаболитов, ингибирует дигидрофолатредуктазу, участвующую в превращении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую, которая необходима для синтеза нуклеотидов. Тем самым метотрексат обеспечивает торможение синтеза, репарации ДНК и клеточного митоза. Это приводит к угнетению пролиферации Т- и В-лимфоцитов, подавлению синтеза антител и образования иммунных комплексов. В низких дозах метотрексат способствует уменьшению продукции аденозина в очагах воспаления. Так же этот препарат подавляет

секрецию цитокинов, угнетает активность металлопротеиназ, что препятствует деструктивным процессам. Начальная доза метотрексата 7,5 мг в неделю внутрь (каждую неделю в течение 2-х последовательных дней в 3-4 приема с интервалом в 12 часов). При плохой переносимости приема метотрексата внутрь за счет диспепсических явлений возможно его введение в той же дозе парентерально (внутримышечно или внутривенно). После первичного назначения метотрексата оценка эффективности его применения проводится через 6-8 недель, при необходимости доза повышается на 2,5-5 мг. Повторную оценку эффективности терапии проводят через 4-6 недель. Нарастивание дозы прекращается при достижении 20-25 мг в неделю или при развитии побочных эффектов. На фоне терапии метотрексатом необходимо назначать фолиевую кислоту (5 мг в неделю через 24 часа после приема последней дозы метотрексата или по 1 мг в день 5 дней в неделю, исключая дни приема метотрексата).

Основными побочными эффектами метотрексата являются:

1. аллергические реакции (крапивница, анафилаксия);
2. изменения со стороны ЖКТ (анорексия, тошнота, рвота, эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из них, язвенный стоматит, гингивит, глоссит, энтерит);
3. изменения со стороны нервной системы (спутанность сознания, судороги, кома, миелопатия, раздражительность, сонливость, атаксия);
4. патология мочевыделительной системы (цистит, нефропатия, почечная недостаточность);
5. изменения со стороны репродуктивной системы (дисменорея, бесплодие, выкидыши, уродства плода);
6. изменения кожных покровов (разнообразные сыпи, алопеция, депигментация или гиперпигментация);
7. патология кроветворения (гемоцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, макроцитоз);
8. повышение восприимчивости к инфекционным заболеваниям.

Сульфасалазин, как правило, назначают при невысокой активности РА, а также в случае непереносимости метотрексата. Механизм его базисного эффекта при РА до конца не изучен, этот препарат подавляет активность липооксигеназы, циклооксигеназы и простагландинов, ингибирует метаболизм и транспорт фолиевой кислоты, индуцирует апоптоз макрофагов, подавляет синтез иммуноглобулинов, обладает антиоксидантной активностью, подавляет синтез матриксных металлопротеиназ, блокирует синтез ДНК в лимфоцитах, подавляет экспрессию ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-8, ингибирует ядерный фактор транскрипции В, участвующий в иммунном

ответе и воспалении а также оказывает другие эффекты. Обычные дозы сульфасалазина 1500-2000 мг в сутки или 40мг/кг в сутки. В первую неделю от начала лечения назначают 500 мг в сутки, далее проводят еженедельное наращивание дозы по 500 мг, достигая 2000 мг в сутки на 4 неделе (1000 мг 2 раза в день). При отсутствии эффекта от монотерапии в течение 8-12 недель препарат целесообразно комбинировать с другими базисными средствами (метотрексатом, лефлуномидом). Возможность развития побочных эффектов (цитопении, агранулоцитоз, язвенный стоматит, кровоточивость, кожный зуд и др.) требует тщательного мониторинга за больными.

Лефлуномид (Арава) обладает антипролиферативным, противовоспалительным и иммунодепрессивным действием. Он ингибирует дегидрооротат дегидрогеназу, тормозит пролиферацию Т-лимфоцитов посредством блокирования синтеза ДНК, ограничивает экспрессию рецепторов к ИЛ-2, синтез провоспалительных медиаторов, индуцированный ФНО - α , в синовиальной жидкости подавляет экспрессию клеточных молекул адгезии и матриксных металлопротеиназ. Лефлуномид по эффективности не уступает метотрексату и сульфасалазину и даже превосходит эти препараты по положительному влиянию на качество жизни пациентов, прежде всего вследствие хорошей переносимости и меньшей частоты развития побочных явлений. Назначается препарат внутрь по 100 мг в сутки первые 3 дня, затем постоянно по 20 мг в сутки. Оценку эффективности проводят через 4-6 недель от начала лечения. Наиболее часто лефлуномид назначается при плохой переносимости метотрексата, возможно применение этого лефлуномида в качестве первого базисного препарата при раннем РА при наличии факторов риска развития побочных эффектов метотрексата.

Аминохинолиновые препараты обладают противовоспалительной и умеренной иммунодепрессивной, антиоксидантной, антимикробной, антипролиферативной, гиполипидемической и гипогликемической активностью. Эти средства обладают способностью блокировать активность некоторых ферментов, участвующих в развитии воспалительных реакций, стабилизируют лизосомальные мембраны, снижают синтез простагландинов, тормозят продукцию ИЛ-1. Их применяют при низкой активности РА, так как эти средства по эффективности уступают вышперечисленной базисной терапии. Кроме того, они не оказывают существенного влияния на прогрессирование деструктивных процессов в суставах. Оправдано назначение аминохинолиновых препаратов на период проведения дифференциальной диагностики между недифференцированным артритом и системным заболеванием соединительной ткани. Гидроксихлорохин

(плаквенил) назначают по 400 мг в сутки, хлорохин (делагил) по 200 мг в сутки (при заболеваниях печени и почек дозу необходимо уменьшить в 2 раза). Необходимо строго следить за развитием побочных эффектов (прежде всего офтальмологических).

Циклоспорин, азатиоприн, D-пеницилламин, циклофосфамид используют только при непереносимости метотрексата, сульфасалазина и лефлуномида. Эти препараты не обладают доказанной эффективностью в отношении влияния на прогрессирование деструкции суставов.

Биологические БПВП

Биологические препараты объединяют в большую группу лекарственные средства, способные действовать селективно на определенные компоненты воспалительного процесса. Эти препараты способны подавлять воспалительный процесс посредством супрессии эффектов провоспалительных цитокинов их ингибиторами или специфическими моноклональными антителами или использования моноклональных антител к сигнальным молекулам (адгезинам, интегринам и др.), а также применением цитокинов с противовоспалительной активностью. Наиболее изученным направлением биологической терапии является использование антител к ФНО- α , являющимся при РА ключевым провоспалительным цитокином. В клиническую практику введен препарат **Инфликсимаб**, представляющий собой химерные моноклональные антитела к ФНО- α . На 25% он состоит из мышинового, а на 75% - из человеческого иммуноглобулина G1. Инфликсимаб блокирует растворимый (мономер и тример), связанный с рецептором и мембраносвязанный ФНО-альфа, что приводит к активации комплемента и цитолизу клеток воспалительного инфильтрата, усиливает апоптоз активированных Т-лимфоцитов, а также тормозит продукцию таких цитокинов, как ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-1, Ил-8 и интерферон гамма. Этот препарата подавляет экспрессию молекул адгезии (VCAM-1 и E-селектина), которые активируют клетки сосудистого эндотелия. Инфликсимаб обладает быстрым и значительным противовоспалительным эффектом, назначается в комбинации с метотрексатом, он эффективен как при раннем, так и при продолжительном РА. Инфликсимаб назначается пациентам с высокой активностью РА, рефрактерной к стандартной базисной терапии (метотрексатом, сульфасалазином, лефлуномидом или их комбинацией) в полной терапевтической дозе на протяжении 3 месяцев, а также при наличии противопоказаний к назначению БПВП.

Схема назначения препарата: начальная доза 3 мг/кг массы тела внутривенно капельно однократно, затем через 2, 6 и 8 недель, далее каждые 8 недель. Продолжительность инфузии препарата 2 часа. Во время введения

инфликсимаба и в первые 2 часа после введения возможно развитие инфузионных реакций, для предотвращения которых вводятся антигистаминные средства и парацетамол. Назначение и введение биологических препаратов должен проводить только врач-ревматолог, имеющий опыт работы с этими лекарственными средствами. Противопоказания для введения инфликсимаба: гиперчувствительность к мышиному белку, застойная сердечная недостаточность, ВИЧ, вирусные гепатиты, септические состояния, туберкулез, хронические инфекционные процессы (пиелонефрит, остеомиелит и др.), злокачественные опухоли, беременность, лактация. Побочные эффекты инфликсимаба:

1. аллергические реакции;
2. симптомы поражения ЖКТ: тошнота, диарея, боли, нарушение функции печени и др.;
3. симптомы поражения ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, депрессия;
4. инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит;
5. изменение кроветворения: гемоцитопения;
6. конъюнктивит, кератоконъюнктивит и другие поражения глаз;
7. со стороны кожи: нарушения пигментации, алопеция, онихомикоз, экзема, себорея, фурункулез и др.;
8. со стороны дыхательной системы: инфекции верхних дыхательных путей, пневмонии, синусит;
9. образование аутоантител, волчаночный синдром, обострение хронических инфекционных заболеваний.

Результатом работ, направленных на изменение соотношения человеческого и мышиноного компонентов в структуре молекулы лекарственных средств на основе антител к ФНО-альфа явилось создание нового поколения биологических препаратов. Среди них **Хумикейд**, состоящий на 5% из мышиноного и на 95% из человеческого белка, а также **Адалимумаб**, в котором антитела к ФНО-альфа являются полностью человеческими иммуноглобулинами. Адалимумаб связывает растворимый и трансмембранный ФНО-альфа, лизис клеток при этом не происходит.

Доказана эффективность лекарственных средств на основе растворимых рецепторов к ФНО-альфа. Среди этих препаратов известен **Этанерсепт**, представляющий собой рекомбинантный препарат, полученный с помощью генной инженерии – внеклеточный домен рецептора (белок р75) к ФНО-альфа, соединенный с FC-фрагментом человеческого иммуноглобулина. Он связывается с растворимой и трансмембранной формами как ФНО-альфа, так и ФНО-бета (лимфотоксин).

Новое поколение лекарственных средств, способных влиять на основные звенья иммунного воспаления при РА, а именно патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, приводящую к синтезу цитокинов, большого количества аутоантител, ревматоидного фактора представляют такие препараты, как абатасепт и ритуксимаб.

Абатасепт (CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) Ig), обладает способностью подавлять патологическую активацию Т-лимфоцитов. Комбинированная терапия абатасептом и метотрексатом более эффективна, чем монотерапия метотрексатом, эффективность абатасепта сопоставима с сочетанным применением метотрексата и инфликсимаба, а также этот препарат оказывается эффективным при недостаточном ответе на инфликсимаб.

Ритуксимаб представляет собой химерные моноклональные антитела к CD20 антигену В-лимфоцитов. За счет комплемент-зависимой и антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и индукции апоптоза происходит элиминация В-лимфоцитов. Эффективна комбинированная терапия ритуксимабом и метотрексатом.

Важным направлением фармакотерапии РА является комбинированный прием базисных препаратов. Комбинированная терапия проводится в расчете на синергетические эффекты разных БПВП, применяемых совместно.

Существуют 3 варианта комбинированной терапии:

1. монотерапия с последующим назначением другого БПВП при неудовлетворительной эффективности первоначального лечения и сохранении высокой активности болезни (step-up);
2. стартовая комбинированная терапия с последующим переходом на монотерапию после подавления активности заболевания (step-down);
3. комбинированная терапия в течение всего периода болезни.

Основываясь на широком потенциале терапевтических возможностей болезнь-модифицирующих препаратов, принимая во внимание информацию об их эффективности и безопасности, используя данные пяти систематических литературных обзоров, были разработаны новые рекомендации по лечению РА 2013 года. Рекомендации EULAR используются как основа для создания национальных и региональных рекомендаций в разных странах мира.

Рекомендации EULAR 2013 года:

1. **Терапия РА болезнь-модифицирующими препаратами (DMARDs) должна начинаться сразу после верификации диагноза**
2. **Цель терапии – достижение ремиссии или низкой активности заболевания у каждого пациента**

3. Мониторинг при высокой активности должен быть частым (каждые 1-3 месяца). Если нет улучшения в течение 3 месяцев после начала терапии или если цель лечения не достигнута в течение 6 месяцев терапии, необходимо усиливать терапию

4. Метотрексат – препарат первой линии при активном РА

5. При наличии противопоказаний к назначению метотрексата или при развитии ранней непереносимости метотрексата, в качестве препаратов первой линии рассматриваются сульфасалазин и лефлуномид

6. У пациентов, не получавших DMARD, независимо от назначения глюкокортикостероидов, должна быть назначена монотерапия традиционными синтетическими базисными препаратами (csDMARDs) или их комбинация

7. Низкие дозы глюкокортикоидов назначаются при инициации лечения (в комбинации с одним или несколькими традиционными синтетическими базисными препаратами (csDMARDs)) сроком до 6 месяцев; приветствуется снижение ранее при положительной клинической динамике

8. Если цель лечения не достигнута в ходе реализации первой тактики терапии, при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов необходимо использовать другие традиционные синтетические базисные средства (csDMARDs), при наличии неблагоприятных прогностических факторов требуется добавление к терапии биологических агентов (bDMARDs).

9. Пациентам, имеющим недостаточный ответ на метотрексат и/или другие традиционные синтетические базисные средства (csDMARDs) в комбинации с глюкокортикостероидами или без глюкокортикостероидов, должна быть назначена терапия биологическими агентами (bDMARDs) – блокаторами ФНО-альфа, абатацептом или тоцилизумабом, а также, при определенных обстоятельствах, ритуксимабом, совместно с метотрексатом.

10. Если лечение первым биологическим агентом было неэффективно, пациенту необходимо назначить другой препарат из данной группы (bDMARDs). Если первый опыт назначения препарата из группы блокаторов ФНО-альфа был неудачным, пациент может получить лечение другим препаратом из данной группы или биологический агент с другим механизмом действия.

11. Тофацитиниб может быть назначен после неэффективного лечения биологическими агентами.

12. Если пациент находится в состоянии устойчивой ремиссии после снижения дозы глюкокортикостероидов, считается возможным или снижены дозировки биологических агентов (bDMARDs) или увеличение интервалов времени между введениями, особенно если пациент принимает параллельно традиционные синтетические базисные средства (csDMARDs).

13. При длительной устойчивой ремиссии пациент и ревматолог совместно могут принять решение о снижении дозы традиционного синтетического базисного препарата (csDMARDs).

14. Если необходимо усиление терапии должны учитываться другие факторы, кроме активности РА, такие как прогрессирование структурных изменений, коморбидность и вопросы безопасности.



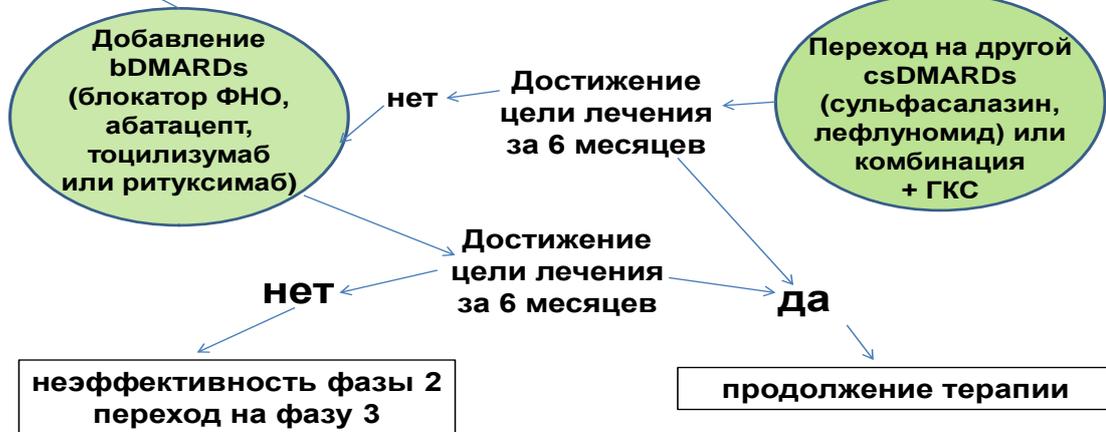
Фаза 2

прогностически неблагоприятные факторы есть (РФ, АЦЦП, активность, прогрессия)

Неэффективность фазы 1 или токсичность

ARD EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update
Jasef S Smolen, Robert Landewe, Ferdinand C Breedveld, et al.
Ann Rheum Dis published online October 28, 2013
doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573

прогностически неблагоприятных факторов нет

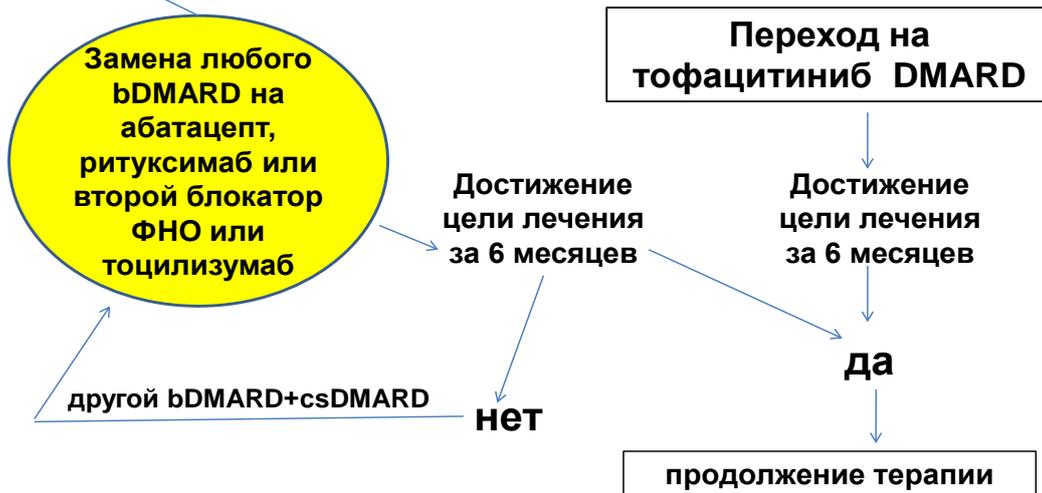


Фаза 3

другой bDMARDs+csDMARD

Неэффективность фазы 2 или токсичность

ARD EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update
Jasef S Smolen, Robert Landewe, Ferdinand C Breedveld, et al.
Ann Rheum Dis published online October 28, 2013
doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573



Лечение остеопороза при РА имеет большое значение для прогноза заболевания, особенно в случае системного назначения глюкокортикоидов. Для профилактики остеопороза используют сочетанный прием кальция 500-1000 мг в сутки и витамина D в дозе 400-800 МЕ в сутки, при назначении ГК доза кальция должна составлять 1000-1500 мг в сутки, витамина D – 800 МЕ в сутки. Если системное введение ГК продолжается 3 и более месяцев, а также имеются другие факторы риска остеопороза (пожилой возраст, низкая минеральная плотность костной ткани, переломы в анамнезе и др.) необходимо проводить лечение с использованием нефармакологических и фармакологических методов. К нефармакологическим методам относятся адекватная физическая активность, образовательные программы, отказ от курения и алкоголя, профилактика падений и т.д. Применяются бисфосфонаты, стронция ранелат, кальцитонин. Назначение всех перечисленных препаратов должно осуществляться при условии обязательного одновременного приема кальция 1000-1500 мг в сутки и витамина D 800 МЕ в сутки.

Прогноз

Продолжительность жизни у пациентов с РА в среднем ниже популяционного уровня на 3 года у женщин и на 7 лет – у мужчин. Прогноз для жизни при тяжелом РА (упорный полиартрит со стойкой активностью, системные проявления) значительно ухудшается. Причинами летальности чаще всего становятся инфекции, поражение почек, ЖКТ, сердечно-сосудистая патология, лимфопролиферативные заболевания. Трудовой прогноз, связанный с развитием деформаций суставов, контрактур и анкилозов, связан с клиническими особенностями заболевания и эффективностью проводимой терапии. В течение 5 лет болезни около 50% пациентов с ревматоидным артритом становятся инвалидами. При раннем РА факторами риска неблагоприятного трудового прогноза являются следующие: устойчивый полиартрит, высокая активность заболевания, серопозитивность, выраженные функциональные нарушения, появление эрозий в течение первого года болезни, системные проявления, слишком молодой или пожилой возраст дебюта РА, плохие социально-экономические условия жизни. Качество жизни пациентов с РА существенно страдает из-за влияния самого заболевания, риска развития сопутствующей патологии (сердечно-сосудистые проблемы, склонность к интеркуррентным инфекциям, остеопороз), а также лечения (необходимость постоянного приема лекарственных препаратов, частое развитие побочных эффектов).

Учебное издание

Кундер Елена Владимировна
Тябут Тамара Дмитриевна
Буглова Анна Евгеньевна, и др.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Е. В. Кундер

Подписано в печать 09. 09. 2016. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,69. Уч.- изд. л. 2,05. Тираж 100 экз. Заказ 184.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.