

# НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

## Состав рабочей группы по подготовке Национальных рекомендаций:

Проф., к. м. н. Мартусевич Н.А., проф., д. м. н. Сорока Н.Ф., проф., д. м. н. Тябут Т.Д., проф., д. м. н. Рудой А.С., проф., д. м. н. Кундер Е.В., проф., д. м. н. Руденко Э.В., проф., к. м. н. Нехайчик Т.А., доцент, д. м. н. Волкова М.В., доцент, к. м. н. Григорчук Е.П., доцент, к. м. н. Варонько И.А., доцент, к. м. н. Чиж К.А., доцент, к. м. н. Давидовская Е.И., доцент, к. м. н. Алешкевич А.И., доцент, к. м. н. Дегтярева О.В., доцент, к. м. н. Гавриленко Л.Н., к. м. н. Юдина О.А., доцент, к. м. н. Апанасович В.Г., доцент, к. м. н. Буглова А.Е., доцент, к. м. н. Качан Т.В., доцент, к. м. н. Малькевич Л.Н.

## ЦЕЛЬ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Оптимизировать подходы к диагностике, лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями с учетом национальных особенностей системы здравоохранения Республики Беларусь и существующих нормативных актов, определяющих ее работу.

## ЗАДАЧИ

Выработать единые подходы к терминологии, применяемым классификациям, классификационным/диагностическим критериям, формулировке диагноза.

Разработать оптимальные подходы к диагностике и лечению пациентов с ревматическими заболеваниями на основе существующих международных рекомендаций.

Оптимизировать взаимодействие врачей-ревматологов с врачами смежных специальностей с целью улучшения диагностического поиска, лечения и снижения риска неблагоприятных исходов.

---

Авторы выражают благодарность Ассоциации ревматологов России и академику Е.Л. Насонову, президенту Ассоциации ревматологов России, за предоставление возможности использовать Рекомендации ревматологов России при подготовке Национальных рекомендаций ревматологов Беларуси.

---

# БОЛЕЗНЬ ШЕГРЕНА

Заболеваемость первичным синдромом (болезнью) Шегрена (ПСШ) колеблется от 100 до 1000 на 100 000 населения. Вторичный синдром Шегрена развивается у 5–25% пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, у 50–75% пациентов с хроническими аутоиммунными поражениями печени.

Пик заболеваемости ПСШ приходится на 35–50 лет. Женщины страдают в 8–10 раз чаще мужчин.

Смертность в 3 раза выше, чем в популяции.

Этиология неизвестна, профилактика не проводится.

## КОД ПО МКБ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

### **Сухой синдром [Шегрена] в МКБ-10 – М35.0**

Болезнь Шегрена (первичный синдром Шегрена, ПСШ) – системное заболевание неизвестной этиологии, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный и лимфо-пролиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиалоаденита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита с гиполакримией.

Вторичный синдром Шегрена (ВСШ) – системная экзокринопатия экскреторных желез, развивающаяся на фоне аутоиммунных заболеваний. Не обязательно сочетанное поражение слюнных и слезных желез.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

Выделяют:

### I. Течение:

- подострое;
- хроническое.

### II. Стадии заболевания:

- начальная;
- выраженная;
- поздняя.

### III. Степень активности:

- минимальная;
- умеренная;
- высокая.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз ПСШ устанавливается на основании жалоб, анамнестических данных, клинико-лабораторного и инструментального обследования пациента, при исключении других заболеваний.

### **Клинические признаки, повышающие вероятность диагноза ПСШ**

Поражение секретирующих эпителиальных желез (аутоиммунный эпителиит):

1. Слюнные железы поражаются у всех пациентов по типу рецидивирующего паренхиматозного сиалоаденита (чаще паротита), у четверти пациентов, или наблюдается постепенное увеличение околоушных/поднижнечелюстных слюнных желез.
2. Различной степени тяжести сухой конъюнктивит/кератоконъюнктивит (снижение слезо-выделения по стимулированному тесту Ширмера <10 мм за 5 минут, дистрофия эпителия конъюнктивы и роговицы I–III степени, нитчатый кератит, ксероз роговицы) присутствует у всех пациентов в зависимости от длительности течения и определяемой стадии развития заболевания.

3. Хейлит, рецидивирующий афтозный/грибковый стоматит, сухой субатрофический/атрофический ринофаринголарингит – основные проявления поражений слизистой оболочки полости рта.
4. Поражение эпителия желчевыводящих путей и канальцевого аппарата почек с формированием билиарных поражений печени и канальцевого ацидоза.  
Внежелудочные системные проявления:
  1. У трети пациентов встречается рецидивирующий неэрозивный артрит, преимущественно мелких суставов кистей. У 70% пациентов наблюдаются артралгии.
  2. Гипергаммаглобулинемическая пурпура, являющаяся клиническим признаком лимфоцитарного васкулита, и криоглобулинемическая пурпура как проявление лейкоцитокластического (нейтрофильного, деструктивного) васкулита наблюдаются у трети пациентов. При криоглобулинемическом васкулите нередко образуются язвы, преимущественно на голенях.
  3. Интерстициальный нефрит, значительно реже наблюдается гломерулонефрит мезангио-пролиферативного, мембрано-пролиферативного типа с развитием в некоторых случаях нефротического синдрома.
  4. Поражение периферической нервной системы (сенсорная, сенсорно-моторная полинейропатия, множественная мононевропатия, мононеврит, радикулоневропатия, туннельная невропатия (редко)) наблюдается у трети пациентов с длительным течением заболевания и генерализованным васкулитом.

#### **Методы диагностики**

Диагностика паренхиматозного сиаладенита:

1. Сиалография околоушной слюнной железы с урографинем или омнисканом (обнаружение полостей >1 мм в диаметре характерно для паренхиматозного паротита).
2. Биопсия малых слюнных желез нижней губы (обнаружение 100 и более клеток в поле зрения в среднем при просмотре не менее 4 малых слюнных желез является диагностическим).
3. Биопсия увеличенных околоушных/поднижнечелюстных слюнных желез (с целью диагностики MALT-лимфомы).
4. Сиалометрия (снижение стимулированной секреции слюны <2,5 мл / 5 мин. используют для объективизации степени ксеростомии).
5. УЗИ и МРТ слюнных желез (для оценки структуры, размеров и локализации внутрижелезистых лимфоузлов и паренхимы желез).

Диагностика сухого кератоконъюнктивита:

1. Тест Ширмера (снижение слезоотделения после стимуляции нашатырным спиртом менее 10 мм за 5 мин. свидетельствует о гипофункции слезных желез).
2. Окрашивание эпителия конъюнктивы и роговицы флюоресцеином и лиссаминовым зеленым (позволяет диагностировать повреждение эпителия конъюнктивы и роговицы).
3. Определение стабильности слезной пленки по времени образования «сухих пятен» на роговице (в норме составляет более 10 сек.).

Время разрыва слезной пленки – это временной интервал между последним морганием и появлением первого «сухого пятна» разрыва в слезной пленке, окрашенной 0,1% раствором флюоресцеина.

Лабораторные исследования:

1. Лейкопения – характерный признак заболевания. Ассоциирована с высокой иммунологической активностью и наличием антилейкоцитарных антител в крови.
2. Высокие цифры СОЭ выявляются у половины пациентов и, как правило, связаны с диспротеинемическими нарушениями (высокими цифрами общего белка и гипергаммаглобулинемией). Воспалительный характер СОЭ может быть следствием генерализованного васкулита, серозита, развития лимфом или присоединения вторичной инфекции.

3. СРБ, как правило, не повышен.
4. Ревматоидный и антинуклеарный фактор определяется у 95–100% пациентов. Высокие цифры РФ характерны для пациентов, имеющих криоглобулинемический васкулит и морфологические признаки формирования MALT-ткани в слюнных/слезных железах и легких. Наиболее характерным типом свечения АНФ является крапчатый.
5. Антитела к Ro/SS-A и La/SS-B ядерным антигенам при использовании иммуноферментного метода выявляются у 85–100% пациентов.
6. Одновременное обнаружение Ro и La антител наиболее специфично для БШ, но наблюдается у 40–50% пациентов, в остальных случаях обнаруживаются только Ro и крайне редко только La антитела. Ro антитела часто выявляются у пациентов с различными вариантами СШ (РА, СКВ, ССД, ПБЦ, ХАГ), что затрудняет дифференциальную диагностику и требует дополнительных методов исследования. La антитела более специфичны для заболевания.
7. Криоглобулины выявляются у трети пациентов с БШ, и у 40% из них определяется II тип криоглобулинемии (смешанная моноклональная криоглобулинемия).
8. Снижение С4 компонента комплемента является прогностически неблагоприятным признаком, влияющим на выживаемость пациентов при этом заболевании, и отражает активное течение криоглобулинемического васкулита, так же как и является предиктором возможного развития лимфопролиферативного заболевания.
9. Поликлональная гипергаммаглобулинемия преимущественно за счет увеличения IgG и IgA, реже IgM, встречается у 50–60% пациентов.
10. Моноклональные иммуноглобулины, чаще М класса, в сыворотке крови и их легкие цепи в моче (белок Бенс-Джонса) выявляются у 20% пациентов с БШ. У 50–60% пациентов при обнаружении моноклональной секреции иммуноглобулинов удается диагностировать НХЛ.

#### **Классификационные критерии SICCA 2012 года**

1. Наличие анти-SSA-Ro- и/или анти-SSB/La-антиядерных антител или позитивные РФ и АНФ.
2. В биоптате малых слюнных желез – очаговая лимфоидная инфильтрация (>1 фокуса в 4 мм<sup>2</sup>).
3. Сухой кератоконъюнктивит >3 баллов по шкале окраски глазного эпителия флюоресцеином и лиссаминовым зеленым (исключить антиглаукомные капли, угнетающие продукцию внутриглазной жидкости, операции на роговице и блефаропластику).

Заболевание может быть классифицировано как СШ при соответствии двум из трех пунктов критериев при исключении облучения головы и шеи, инфицирования вирусом гепатита С, ВИЧ-инфекции, саркоидоза, амилоидоза, IgG4 связанного заболевания, РА, СКВ, ССД и других аутоиммунных заболеваний.

Лечение проводится в зависимости от наличия железистых и внежелезистых проявлений и иммуновоспалительной активности заболевания.

#### **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ**

Наиболее часто в ревматологической практике необходимо проводить дифференциальную диагностику между БШ и СШ в сочетании с РА, ССД, СКВ, аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным циррозом печени.

Помимо БШ сухость глаз и полости рта может быть следствием многих причин.

Сухость глаз:

- 1) структурные нарушения слезной пленки:
  - дефицит водного слоя (сухой кератоконъюнктивит),
  - дефицит муцина (гиповитаминоз А, пемфигус, химические ожоги, синдром Стивенса – Джонсона),
  - дефицит жирового слоя (блефарит);
- 2) роговичная эпителиопатия (поражение V черепного нерва, ношение контактных линз);

- 3) дисфункция век.  
Дефицит слез:
1. Заболевания слезных желез:
    - a) первичные:
      - врожденная алакримия,
      - приобретенная алакримия,
      - первичное заболевание слезных желез;
    - b) вторичные:
      - саркоидоз,
      - ВИЧ,
      - реакция трансплантат против хозяина,
      - ксерофтальмия.
  2. Слезная обструкция:
    - трахома,
    - офтальмологическая рубцовая пузырчатка,
    - синдром Стивенса – Джонсона,
    - ожоги.
  3. Рефлекторные нарушения:
    - нейтропатический кератит,
    - контактные линзы,
    - паралич лицевого нерва.
- Сухость рта:
- лекарственные препараты (диуретики, антидепрессанты, нейролептики, транквилизаторы, седативные, антихолинергические, антигистаминные);
  - психогенные факторы (тревожное состояние, депрессия);
  - системные заболевания (саркоидоз, туберкулез, амилоидоз, сахарный диабет, панкреатит, IgG4 склерозирующий сиалоаденит, лимфомы);
  - дегидратация;
  - вирусные инфекции;
  - аплазия или недоразвитие слюнных желез (редко);
  - облучение;
  - постменопауза;
  - белковое голодание;
  - увеличение слюнных и/или слезных желез, характерное для многих заболеваний, входящих в круг дифференциальной диагностики БШ, может быть одно- или двухсторонним.
- Увеличение слезных желез:
1. Двухстороннее:
    - бактериальный/вирусный дакриoadенит,
    - гранулематозные поражения (туберкулез, саркоидоз),
    - лимфопролиферативные заболевания,
    - идиопатическое воспалительное заболевание орбиты,
    - доброкачественная лимфоидная гиперплазия (MALT-дакриoadенит),
    - IgG4-связанные заболевания (IgG4-связанный псевдотумор орбит и склерозирующий дакриoadенит),
    - гистиоцитозы (ювенильная ксантогранулема, ретикулогистиоцитоз).
  2. Одностороннее:
    - бактериальный/вирусный дакриoadенит,
    - лимфопролиферативные заболевания с поражением слезных желез,
    - первичные опухоли:
      - эпителиальные (аденома, аденокарцинома),

- смешанные (ангиома, меланома).  
Увеличение слюнных желез:
- 1. Одностороннее:
  - бактериальные инфекции;
  - хронический сиалоаденит;
  - сиалолитиаз;
  - первичные неоплазии (аденома, аденокарцинома, лимфома, смешанная опухоль слюнных желез).
- 2. Двухстороннее:
  - бактериальные/вирусные инфекции (Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, Коксаки, паромиксовирус, герпес, ВИЧ, вирус эпидемического паротита);
  - гранулематозные заболевания (туберкулез, саркоидоз);
  - AL-амилоидоз, мастоцитоз;
  - метаболические нарушения (гиперлипидемия, сахарный диабет, подагра, алкогольный цирроз печени);
  - акромегалия;
  - анорексия, гипоменструальный синдром;
  - IgG4-связанные склерозирующие сиалоадениты;
  - лимфоэпителиальный сиалоаденит;
  - онкоцитарная гиперплазия слюнных желез;
  - лимфомы.

## ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения:

1. Достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания.
2. Улучшение качества жизни пациентов.
3. Предотвращение развития опасных для жизни проявлений заболевания (генерализованный язвенно-некротический васкулит, тяжелые поражения центральной и периферической нервной системы, аутоиммунные цитопении, лимфопролиферативные заболевания).  
Нефармакологические подходы к сухому синдрому:
1. Избегать ситуаций, усиливающих сухость слизистых оболочек: сухой или кондиционированный воздух, сигаретный дым, сильный ветер, длительная зрительная (особенно компьютерная), речевая или психоэмоциональная нагрузка.
2. Ограничить применение препаратов, усугубляющих сухость (диуретики, трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, антигистаминные), и определенных раздражающих веществ (кофе, алкоголь, никотин).
3. Частое употребление небольшого количества воды или не содержащей сахара жидкости облегчает симптомы сухости рта. Полезна вкусовая и механическая стимуляция саливации с использованием жевательной резинки и леденцов без сахара.
4. Скрупулезная гигиена полости рта, использование зубной пасты и ополаскивателей с фторидами, тщательный уход за зубными протезами, регулярное посещение стоматолога обязательно с профилактической целью относительно прогрессирующего кариеса и периодонтита.
5. Терапевтические контактные линзы могут служить дополнительной протекцией эпителия роговицы, однако их ношение должно сопровождаться адекватным увлажнением и профилактической инстилляцией антибиотиков.
6. Применение точечной окклюзии входных отверстий носослезного канала: временной (силиконовые или коллагеновые пробки) или чаще перманентной (прижигание или хирургическое вмешательство).

Лечение железистых проявлений первичного синдрома Шегрена:

1. Для лечения железистых проявлений используют локальную терапию сухого синдрома (увлажняющие заместители, иммуномодулирующие препараты), стимуляторы эндогенной секреции слюнных и слезных желез.

Примечание:

для улучшения саливации и терапии сухого кератоконъюнктивита возможно применение препаратов системного действия (малые дозы ГК и лейкокина).

2. Симптоматическое лечение сухого синдрома (искусственные слезы, заменители слюны) позволяет улучшить качество жизни пациентов без риска побочных эффектов.
3. Для замещения объема слезы пациентам следует 3–4 раза в день использовать искусственные слезы, содержащие 0,1–0,4% гиалуроната натрия, 0,5–1% гидроксипропилметилцеллюлозу, 0,5–1% карбоксиметилцеллюлозу, 0,1–3% декстран 70. При необходимости интервал между закапыванием слез может быть сокращен до 1 часа. Препараты без консервантов позволяют избежать раздражения глаз. Для пролонгирования эффекта возможно использование препаратов искусственной слезы большей вязкости. Такие препараты лучше применять на ночь из-за возникновения эффекта помутнения зрения.
4. Использование препаратов – заменителей слюны на основе муцина и карбоксиметилцеллюлозы восполняет ее смазывающие и увлажняющие функции, особенно во время ночного сна (Oral balance гель, Biotene ополаскиватель, Salivart, Xialine).
5. Учитывая высокую частоту развития кандидозной инфекции при наличии сухого синдрома, показано локальное и системное противогрибковое лечение (нистатин, клотримазол, флуконазол).

Примечание:

при назначении антибактериальных препаратов у пациентов с ПСШ возрастает вероятность грибковых осложнений (стоматит, трахеобронхит, колит, кольпит), поэтому профилактическое использование антифунгальных средств обязательно.

6. Офтальмологическая эмульсия циклоsporина А (Restasis) рекомендуется для лечения сухого кератоконъюнктивита. Считается оптимальным назначение 0,05% глазных капель два раза в день в течение 6–12 мес.

Примечание:

к таким возможным побочным эффектам, как жжение, зуд и гиперемия конъюнктивы, с течением времени развивается толерантность.

7. Локальное применение НПВП (0,1% индометацин, 0,1% диклофенак) уменьшает дискомфортные ощущения в глазах, однако тем самым может провоцировать повреждения роговицы.
8. Локальное неспецифическое действие ГК направлено на воспалительный компонент сухого кератоконъюнктивита. Приемлемым считается применение ГК короткими «пульсами» (до двух недель) при обострении сухого кератоконъюнктивита.
9. Для стимуляции остаточной секреции слюнных и слезных желез системно применяются агонисты M1 и M3 мускариновых рецепторов: пилокарпин (Salagen) 5 мг 4 раза в день или цевимелин (Evinox) 30 мг 3 раза в день. Оба препарата позволяют достичь субъективного и объективного улучшения сухости рта и глаз. Их применение ограничивается побочными эффектами: интенсивная потливость, приливы, учащенное мочеиспускание, тошнота. Выраженность побочных эффектов имеет тенденцию снижаться при длительном приеме, а также может быть уменьшена посредством постепенного увеличения дозы препаратов. Цевимелин вследствие большей специфичности к M1 и M3 рецепторам, более длительного периода полужизни обладает лучшей переносимостью.

10. Облегчение сухости верхних дыхательных путей (ринит, синусит, ларингит, бронхит) достигается при приеме бромгексина или ацетилцистеина в терапевтических дозах.
11. При диспареунии, обусловленной недостаточной лубрикацией, помимо местного использования лубрикантов, в постменопаузальном периоде показано локальное и системное применение эстрогенов.

Лечение внежелезистых системных проявлений первичного синдрома Шегрена:

1. Для лечения системных внежелезистых проявлений ПСШ используются ГК, алкилирующие цитостатические (лейкеран, циклофосфан), биологические (ритуксимаб) препараты.
2. НПВП в стандартных терапевтических дозировках могут использоваться при суставно-мышечных и конституциональных проявлениях ПСШ, однако пациенты с ПСШ их плохо переносят из-за наличия дисфагии, связанной с ксеростомией и нарушенной моторикой пищевода, и повышенной частоты гастроэзофагального рефлюкса. Короткими курсами НПВП применяются при обострении сиалоаденита.
3. Метилпреднизолон 4 мг/сутки (преднизолон 5 мг в день или через день) назначают пациентам с рецидивирующими сиалоаденитами и минимальными системными проявлениями, такими как суставной синдром. Малые дозы ГК снижают частоту рецидивов сиалоаденита, артралгий и артритов, улучшают качество жизни, но не увеличивают саливацию и не влияют на выживаемость пациентов с ПСШ.

Примечание:

использование малых доз ГК в комбинации с цитостатическими препаратами (лейкеран, циклофосфан) снижает частоту побочных проявлений последних и увеличивает их длительность приема.

4. Наличие антилимфопрлиферативных свойств у лейкерана и циклофосфана является основанием для их применения в качестве базисных препаратов в терапии ПСШ, учитывая высокую частоту развития лимфом, по сравнению с другими ревматическими заболеваниями.
5. При значительном увеличении больших слюнных желез (после исключения лимфомы), диффузной инфильтрации малых слюнных желез, отсутствии признаков тяжелых системных проявлений, умеренных и значительных сдвигах показателей лабораторной активности необходимо назначение малых доз ГК в сочетании с лейкераном 2–4 мг/сут в течение года, затем 6–14 мг/неделю в течение нескольких лет.
6. Циклофосфан назначается при лечении васкулита (криоглобулинемический гломерулонефрит, поражение периферической и центральной нервной системы, рецидивирующая пурпура и язвенно-некротическое поражение кожи). В комбинации с малыми дозами ГК циклофосфан в дозе 200 мг/неделю в течение 3 месяцев с последующим переходом на 400 мг/месяц применяется при не угрожающих жизни системных проявлениях заболевания:
  - рецидивирующая криоглобулинемическая пурпура,
  - смешанная моноклональная криоглобулинемия,
  - сенсорно-моторная полинейропатия.
7. Тяжелые системные проявления ПСШ, такие как криоглобулинемический и интерстициальный нефрит, язвенно-некротический васкулит, сенсорно-моторная нейропатия аксоно-демиелинизирующего и демиелинизирующего типа, мононеврит, полиневрит, энцефаломиелополирадикулоневрит, миозит, интерстициальный пневмонит, генерализованная лимфаденопатия, аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения, MALT-лимфома слюнных желез, требуют более высоких доз преднизолона (20–60 мг/сут) и цитостатических средств (лейкеран 6–10 мг/сут, циклофосфан 0,8–3,0 г/месяц) в сочетании с интенсивными методами.
8. Длительный прием малых доз ГК в комбинации с лейкераном или циклофосфаном не только снижает частоту рецидивов паротита, приводит к нормализации размеров слюнных



желез, уменьшает показатели лабораторной активности, улучшает клиническую симптоматику и замедляет прогрессирование многих системных проявлений заболевания, но и достоверно повышает саливацию, уменьшает частоту развития лимфом и увеличивает выживаемость пациентов с ПСШ.

9. Внутривенный иммуноглобулин применяется в лечении:
- агранулоцитоза,
  - аутоиммунной тромбоцитопении,
  - гемолитической анемии при ПСШ,
  - у отдельных пациентов с выраженной сенсорной нейропатией при резистентности к терапии.
10. Интенсивная терапия (пульс-терапия ГК, комбинированная пульс-терапия ГК и циклофосфаном, эфферентные методы терапии – криоаферез, плазмаферез, двойная фильтрация плазмы в сочетании с комбинированной пульс-терапией) должна использоваться при тяжелых и угрожающих жизни проявлениях БШ с целью купирования высокой иммуновоспалительной активности, изменения характера течения и улучшения прогноза заболевания.
11. Пульс-терапия (500–1000 мг метилпреднизолона или 80–160 мг дексавена в/в капельно в течение 30–45 минут три дня подряд) показана при выпотных серозитах, аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении, тяжелых лекарственных аллергических реакциях, а также когда имеются противопоказания для применения комбинированной пульс-терапии. Пульс-терапия позволяет снизить дозу пероральных ГК и уменьшить частоту их побочных проявлений.
12. Комбинированная пульс-терапия может проводиться по классической схеме в течение 3 дней (в/в капельно метилпреднизолон 1,0 г ежедневно с 1,0 г циклофосфана во второй день). В тяжелых случаях (полиневрит, энцефаломieloполирадикулоневрит, поперечный и восходящий миелит, острый криоглобулинемический гломерулонефрит, гломерулонефрит с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, язвенно-некротический васкулит, цереброваскулит, интерстициальный пневмонит, аутоиммунная панцитопения, MALT-лимфома слюнных желез) доза вводимого метилпреднизолона и циклофосфана может достигать в течение месяца 8–12 г и 2–4 г соответственно. При трехкратном повышении уровня печеночных трансаминаз после введения циклофосфана следует воздержаться от дальнейшего использования препарата в комбинированной пульс-терапии.
13. Экстракорпоральная терапия при ПСШ проводится по абсолютным (криоглобулинемический нефрит и язвенно-некротический васкулит, энцефаломieloполирадикулоневрит, демиелинизирующая миелопатия, полиневрит, ишемия верхних и нижних конечностей вследствие криоглобулинемического васкулита, синдром гипервязкости крови) и относительным (гипергаммаглобулинемическая пурпура, интерстициальный пневмонит, мононеврит, гемолитическая анемия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, лекарственный дерматит) показаниям. Экстракорпоральная терапия сочетается с пульс-терапией ГК или комбинированной пульс-терапией.
14. В случаях аллергических реакций, интерстициального нефрита с признаками хронической почечной недостаточности, при низких цифрах общего белка в сыворотке крови, тяжелых офтальмологических проявлениях (буллезно-нитчатый кератит, язвы роговицы) предпочтительно использование гемосорбции.

При остальных системных проявлениях более эффективными являются плазмаферез, криоаферез и двойная фильтрация плазмы. Последние два метода наиболее эффективны при смешанной моноклональной криоглобулинемии. Обычно процедуры проводятся с 2–5-дневным интервалом с введением после каждой процедуры 250–1000 мг метилпреднизолона и 200–1000 мг циклофосфана в зависимости от тяжести системных проявлений и иммуновоспалительной активности заболевания. Для пациентов с нормальным или низким общим белком сыворотки крови предпочтительно применять двойную фильтрацию плазмы, криоаферез с

гепаринокриофракционированием плазменных белков. Всего проводится 3–5 процедур при наличии гипергаммаглобулинемической пурпуры и 5–8 процедур при криоглобулинемической пурпуре. При васкулите, обусловленном смешанной моноклональной криоглобулинемией, целесообразно использовать программный плазмаферез в течение года до достижения стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

#### **Применение генно-инженерной иммунобиологической терапии**

15. Применение анти-В-клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) позволяет контролировать системные внежелезистые проявления БШ и уменьшать функциональную железистую недостаточность. РТМ улучшает клиническое течение ПСШ без увеличения частоты побочных эффектов.
16. РТМ назначается пациентам с ПСШ с тяжелыми системными проявлениями (криоглобулинемический васкулит, гломерулонефрит, энцефаломиелополирадикулоневрит, интерстициальный пневмонит, аутоиммунная панцитопения), а также в случаях резистентности или недостаточной эффективности традиционного лечения ГК и цитостатическими препаратами. С целью усиления эффективности РТМ показана комбинированная терапия с циклофосфаном.
17. У пациентов с небольшой длительностью ПСШ и сохраненной остаточной секрецией слюнных и слезных желез монотерапия РТМ приводит к увеличению саливации и улучшению офтальмологических проявлений.
18. РТМ назначается при ПСШ, осложненному лимфомой низкой степени злокачественности MALT-типа: локализованной экстранодальной лимфомой слюнных, слезных желез или легких, без поражения костного мозга.

Примечание:

проводится как монотерапия РТМ, так и комбинированная терапия РТМ и циклофосфаном.

19. На протяжении всего периода терапии должен осуществляться клинико-лабораторный мониторинг основных параметров ПСШ. При использовании цитостатических препаратов общий анализ крови делается не реже 1 раза в месяц, а при применении комбинированной пульс-терапии – через 12 дней после каждого введения циклофосфана 10 (для исключения развития тяжелой супрессии костного мозга).
20. Лечение вторичного синдрома Шегрена включает лечение основного заболевания и лечение железистых проявлений.

#### **ПРОФИЛАКТИКА**

Первичная профилактика невозможна ввиду неясной этиологии заболевания.

Вторичная профилактика направлена на предупреждение обострения, прогрессирования заболевания и своевременное выявление развивающихся лимфом. Она предусматривает раннюю диагностику и своевременно начатую адекватную терапию.

Некоторые пациенты нуждаются в ограничении нагрузки на органы зрения, голосовые связки и исключении аллергизирующих факторов.

Пациентам противопоказаны вакцинация, лучевая терапия и нервные перегрузки. С большой осторожностью должны применяться электропроцедуры.

#### **ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА**

Первичный синдром Шегрена: хроническое течение, минимальная степень активности, выраженная стадия с поражением слюнных желез (хронический паренхиматозный паротит), слезных желез (сухой кератоконъюнктивит), артрит, синдром Рейно.

Первичный синдром Шегрена, подострое течение, начальная стадия, высокая активность с поражением сосудов (криоглобулинемический васкулит), слюнных желез (рецидивирующий паренхиматозный паротит), слезных желез (сухой кератит), интерстициальный пневмонит, дистальный канальцевый ацидоз, ХБП 3А.

## РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой значимую проблему современной ревматологии вследствие широкой распространенности в популяции (до 1%), поражения лиц молодого трудоспособного возраста, неуклонно прогрессирующего характера течения с высоким риском инвалидизации.

По данным официальной статистики, на конец 2017 года в Республике Беларусь зарегистрировано 22,5 тысячи пациентов с РА, ежегодно заболевают около 1,75 тысячи пациентов. За период 2015–2017 гг. число пациентов с впервые установленным диагнозом возросло на 15%.

РА в три раза чаще поражает женщин. Основной пик заболеваемости приходится на трудоспособный возраст – 40–55 лет.

Средние затраты европейских государств на лечение заболевания близки к «стоимости» других социально значимых болезней и составляют: 49% стоимости онкологических заболеваний; 68% стоимости инсульта и 82% стоимости ишемической болезни сердца.

Продолжительность жизни пациентов с РА в среднем на 5–15 лет меньше популяционной, как за счет высокой частоты развития кардиоваскулярной патологии, тяжелых инфекций, так и за счет осложнений РА, АА-амилоидоза, интерстициальной болезни легких и др.

Ревматоидный артрит в своем развитии имеет стадийность. Выделяют: преклиническую стадию заболевания; раннюю; развернутую и позднюю. Также выделяют два основных подтипа РА: АЦЦП-позитивный и АЦЦП-негативный, которые имеют различия в показателях активности болезни, выраженности системных проявлений и темпах рентгенологического прогрессирования.

Лечение пациента с РА проводится на протяжении всей жизни. Важная составляющая успешного лечения – комплексный подход с применением медикаментозного и немедикаментозного лечения, включая психологическую коррекцию и адаптацию пациента и его родственников к болезни.

Основные принципы лечения и стратегия ведения пациентов сформулирована в рамках концепции «Лечение до достижения цели», которая включает следующие принципы:

- лечение следует проводить на основе тесного взаимодействия врача и пациента;
- лечение базисными противовоспалительными лекарственными средствами (БПВС) следует начинать как можно раньше («окно возможностей»), желательно в течение первых трех месяцев от момента развития первых симптомов РА;
- основная цель лечения – достижение ремиссии и/или низкой активности заболевания;
- тщательный подбор лечения, основанный на оценке стандартизированных индексов активности заболевания в динамике, способствует достижению цели лечения.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ. КОД ПО МКБ-10

**Ревматоидный артрит** представляет собой иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов.

#### **Серопозитивный ревматоидный артрит (M05):**

M05.0 – Синдром Фелти.

M05.1 – Ревматоидная болезнь легкого (j99.0).

M05.2 – Ревматоидный васкулит.

M05.3 – Ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем.

M05.8 – Другие серопозитивные ревматоидные артриты.

M05.9 – Серопозитивный ревматоидный артрит неуточненный.

**Другие ревматоидные артриты (M06):**

M06.0 – Серонегативный ревматоидный артрит.

M06.1 – Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых.

M06.2 – Ревматоидный бурсит.

M06.3 – Ревматоидный узелок.

M06.4 – Воспалительная полиартропатия.

M06.8 – Другие уточненные ревматоидные артриты.

M06.9 – Ревматоидный артрит неуточненный.

**КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА** (принята на заседании Пленума правления Общероссийской общественной организации «Ассоциации ревматологов России» (2007 г.) в модификации «Белорусского общества ревматологов», 2018 г.).

1. Основной диагноз:

- ревматоидный артрит серопозитивный;
- ревматоидный артрит серонегативный;
- особые клинические формы ревматоидного артрита:
  - синдром Фелти;
  - болезнь Стилла взрослых.

Примечание:

серопозитивность и серонегативность РА определяется в зависимости от обнаружения ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ), для определения которых необходимо использовать стандартизованные лабораторные методы.

2. Стадия клинических проявлений:

- **очень ранняя стадия:** длительность болезни <3 месяцев;
- **ранняя стадия:** длительность болезни 3 месяца – 1 год;
- **развернутая стадия:** длительность болезни >1 года при наличии типичной симптоматики РА;
- **поздняя стадия:** длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкция мелких (III–IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений.

3. Активность болезни:

0 – ремиссия ( $DAS28 < 2,6$ ).

1 – низкая ( $2,6 < DAS28 < 3,2$ ).

2 – умеренная ( $DAS28 = 3,2 - 5,1$ ).

3 – высокая ( $DAS28 > 5,1$ ).

Примечание:

$DAS28 = 0,56 \cdot ЧБС + 0,28 \cdot ЧПС + 0,70 \cdot \ln COЭ + 0,014 \cdot OOCЗ$ ,

где ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов из следующих 28: плечевые, локтевые, лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, коленные, которые поражаются при РА в первую очередь и хорошо доступны для объективного исследования;

COЭ – скорость оседания эритроцитов по методу Вестергрена;

OOCЗ – общая оценка больным состоянием здоровья в мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале.

Активности воспаления при РА в зависимости от значений индекса DAS28:

**Ремиссия** –  $DAS28 < 2,6$ .

**Низкая активность** –  $2,6 < DAS28 < 3,1$ .

**Умеренная активность** –  $3,1 < DAS28 < 5,1$ .

**Высокая активность** –  $DAS28 > 5,1$ .

Возможно использование других методов определения активности, для которых доказана хорошая сопоставимость с DAS28:

**SDAI** (Simplified Disease Activity Index) – упрощенный индекс активности болезни.

**CDAI** (Clinical Disease Activity Index) – клинический индекс активности болезни.

**Формула для вычисления SDAI:**

$$SDAI = ЧПС + ЧБС + ООАВ + ООЗБ + СРБ.$$

Примечания:

- 1) ООАВ и ООЗБ аппроксимируются к шкале от 0 до 10;
- 2) СРБ измеряется в мг/дл.

Активности воспаления при РА в зависимости от значений индекса SDAI:

- ремиссия  $\leq 3,3$ ;
- низкая активность 3,3–11;
- умеренная активность 11,1–26;
- высокая активность  $> 26$ .

**Формула для вычисления CDAI:**

$$CDAI = ЧПС + ЧБС + ООАВ + ООЗБ.$$

Примечание:

ООАВ и ООЗБ аппроксимируются к шкале от 0 до 10.

Активности воспаления при РА в зависимости от значений индекса CDAI:

- ремиссия  $\leq 2,8$ ;
  - низкая активность 2,8–10;
  - умеренная активность 10–22;
  - высокая активность  $> 22$ .
4. Внесуставные (системные) проявления:
    - 1) ревматоидные узелки;
    - 2) кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит);
    - 3) васкулиты других органов;
    - 4) нейропатия (мононеврит, полинейропатия);
    - 5) плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной);
    - 6) синдром Шегрена;
    - 7) поражение глаз (склерит, эписклерит);
    - 8) интерстициальное заболевание легких.
  5. Инструментальная характеристика:

Наличие эрозий (с использованием рентгенографии, возможно МРТ, УЗИ):

    - неэрозивный;
    - эрозивный (R; МРТ);

Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру, в модификации):

I – околосуставной остеопороз;

II – остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии;

III – признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах;

IV – признаки предыдущей стадии + костный анкилоз.

Примечание:

развернутая характеристика рентгенологических стадий:

1-я стадия. Небольшой околосуставной остеопороз. Единичные кистовидные просветления костной ткани.

Незначительное сужение суставных щелей в отдельных суставах.

2-я стадия. Умеренный (выраженный) околосуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Единичные эрозии суставных поверхностей (1–4). Небольшие деформации костей.

3-я стадия. Умеренный (выраженный) околосуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные эрозии суставных поверхностей (5 и более). Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов.

4-я стадия. Умеренный (выраженный) околосуставной (распространенный) остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные эрозии костей и суставных поверхностей. Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов. Единичные (множественные) костные анкилозы. Субхондральный остеосклероз. Остеофиты на краях суставных поверхностей.

6. 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.

7. Осложнения:

- вторичный амилоидоз;
- вторичный остеоартрит;
- генерализованный остеопороз;
- системный атеросклероз;
- остеонекроз;
- туннельные синдромы (синдром запястного канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов);
- подвывих атланта-аксиального сустава, в том числе с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника.

### ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Характерно разнообразие вариантов начала заболевания. В большинстве случаев заболевание начинается с полиартрита, реже проявления артрита могут быть выражены умеренно, а преобладают артралгии, утренняя скованность в суставах, ухудшение общего состояния, слабость, похудение, субфебрильная температура, лимфаденопатия, которые могут предшествовать клинически выраженному поражению суставов.

Клинические проявления зависят от стадии заболевания и, как правило, включают разной степени выраженности:

- общеклинические симптомы (слабость, незначительное похудение, снижение аппетита);
- суставной синдром в виде артрита (симметричного с вовлечением суставов кистей рук и/или стоп; моно/олигоартрита крупных суставов) или в виде стойкого артралгического синдрома, которые сочетаются/не сочетаются с утренней скованностью.

#### Характеристика РА на разных стадиях болезни

##### А. Преклиническая стадия.

Может проявляться артралгическим синдромом или недифференцированным артритом.

При жалобах пациента на наличие болевого синдрома в суставах по типу артралгий вероятность развития РА повышается в случае исключения других причин артралгического синдрома (воспалительного и невоспалительного генеза) и при наличии трех или четырех симптомов из нижеперечисленных:

- сочетания артралгии с утренней скованностью более 60 мин.;
- локализации боли в пястно-фаланговых суставах кистей;
- продолжительности болевого синдрома менее года;
- максимальной выраженности симптомов в ранние утренние часы;
- положительном тесте сжатия кистей;
- невозможности сжать кисть в кулак.

##### В. Недифференцированный артрит.

В практике чаще всего встречаются следующие клинические варианты НДА:

- олигоартрит крупных суставов (коленные, голеностопные, плечевые, тазобедренные);
- асимметричный артрит суставов кистей;
- серонегативный по РФ олигоартрит суставов кистей;
- нестойкий полиартрит;

К важным аспектам, повышающим вероятность трактовки артралгического синдрома, НА, как дебюта РА, относятся:

- наличие РА у ближайших родственников (1-й и 2-й степеней родства);
- высокие титры АЦБ (АЦЦП) в дебюте.

Системные проявления, как правило, отсутствуют. Возможны лимфаденопатия, синдром Рейно.

Общеклинические симптомы неспецифичны.

С. Ранний артрит (включая очень ранний).

Суставной синдром не имеет специфических характеристик и варьирует от моно- до поли-артрита; от асимметричного до симметричного вовлечения суставов; с вовлечением суставов кистей/стоп или без их вовлечения.

Основополагающие характеристики: наличие симптомов артрита с наличием болевого синдрома в покое (более характерно для мелких суставов) с пиком боли в ранние утренние часы.

Артрит может сопровождаться утренней скованностью более 60 мин. или быть без нее.

Из системных проявлений наиболее часто выявляют: лимфаденопатию, синдром Рейно, синдром Шегрена. Ревматоидные узелки, васкулиты встречаются реже.

Характерны субфебрильная температура, слабость, у ряда пациентов миалгии, снижение массы тела.

Д. Наиболее характерные проявления в развернутой и поздней стадиях заболевания.

Кисти: ульнарная девиация пястно-фаланговых суставов, обычно развивающаяся через 1–5 лет от начала болезни; поражение пальцев кистей по типу «бутоньерки» (сгибание в проксимальных межфаланговых суставах) или «шеи лебедя» (переразгибание в проксимальных межфаланговых суставах); деформация кисти по типу «лорнетки».

Коленные суставы: сгибательная и вальгусная деформация, киста Бейкера.

Стопы: подвывихи головок плюснефаланговых суставов, латеральная девиация, деформация большого пальца.

Шейный отдел позвоночника: подвывихи в области атлантоаксиального сустава, изредка осложняющиеся компрессией спинного мозга или позвоночной артерии.

Перстневидно-черпаловидный сустав: огрубение голоса, одышка, дисфагия, рецидивирующий бронхит.

Связочный аппарат и синовиальные сумки: тендосиновит в области лучезапястного сустава и кисти; бурсит, чаще в области локтевого сустава; синовиальная киста на задней стороне коленного сустава (киста Бейкера).

Е. Внесуставные проявления (иногда могут превалировать в клинической картине).

Конституциональные симптомы: генерализованная слабость, недомогание, похудение (вплоть до кахексии), субфебрильная лихорадка.

Сердечно-сосудистая система: перикардит, васкулит, гранулематозное поражение клапанов сердца (очень редко), раннее развитие атеросклероза.

Легкие: плеврит, интерстициальное заболевание легких, облитерирующий бронхиолит, ревматоидные узелки в легких (синдром Каплана).

Кожа: ревматоидные узелки, утолщение и гипотрофия кожи; дигитальный артериит (редко с развитием гангрены пальцев), микроинфаркты в области ногтевого ложа, сетчатое ливедо.

Нервная система: компрессионная нейропатия, симметричная сенсорно-моторная нейропатия, множественный мононеврит (васкулит), шейный миелит.

Мышцы: генерализованная амиотрофия.

Глаза: сухой кератоконъюнктивит, эписклерит, склерит, склеромалия, периферическая язвенная кератопатия.

Почки: амилоидоз, васкулит, нефрит (редко).

Система крови: анемия, тромбоцитоз, нейтропения.

**Е. Особые клинические формы:**

Синдром Фелти – симптомокомплекс, включающий нейтропению, спленомегалию, гепатомегалию, тяжелое поражение суставов, внесуставные проявления (васкулит, нейропатия, легочный фиброз, синдром Шегрена), гиперпигментацию кожи нижних конечностей и высокий риск инфекционных осложнений.

Болезнь Стилла взрослых – заболевание, характеризующееся рецидивирующей фебрильной лихорадкой, артритом и макулопапулезной сыпью, высокой лабораторной активностью, серонегативность по РФ.

**ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Назначаются:

- 1) на этапе верификации диагноза (исключения других заболеваний и состояний);
- 2) с целью мониторинга активности заболевания;
- 3) для диагностики системных проявлений и осложнений РА;
- 4) перед назначением лекарственных средств базисной терапии; генно-инженерной иммунобиологической терапии и для мониторинга развития НЯ;
- 5) для оценки эффективности лечения заболевания.

**Наиболее значимые лабораторные исследования:**

- 1) общий анализ крови:
  - определение уровней гемоглобина и эритроцитов с целью выявления/отсутствия анемии;
  - характерна нормохромная, нормоцитарная (реже гипохромная) анемия, которая рассматривается как анемия хронического воспаления;
  - реже встречается гипохромная микроцитарная (чаще постгеморрагическая как результат развития НР при приеме НПВС и/или ГКС) или гиперхромная макроцитарная (чаще на фоне приема метотрексата без сопутствующего приема фолиевой кислоты);
  - определение уровня СОЭ.

Примечания:

СОЭ – высокочувствительный, но неспецифичный и нестабильный маркер системного воспаления. На результаты определения СОЭ влияют возраст, пол, уровень фибриногена, РФ, гипергаммаглобулинемия, анемия и др. факторы. При раннем РА повышение СОЭ коррелирует с активностью заболевания и риском прогрессирования деструкции суставов. Нормальные показатели СОЭ не исключают развития РА. Рекомендовано определение СОЭ по Вестергрену.

- 2) биохимическое исследование крови:

- определение уровней АСТ и АЛТ, креатинина, мочевины, глюкозы.

Примечания:

выполняется на этапе постановки диагноза (проведение дифференциально-диагностического поиска); перед назначением лекарственных средств базисной терапии и при мониторинговании риска развития побочных эффектов терапии; подозрении на развитие системных проявлений или осложнений заболевания.

- определение уровня СРБ.

Примечания:

СРБ – классический острофазовый белок сыворотки крови, рассматривающийся как наиболее чувствительный лабораторный биомаркер воспаления, инфекции и тканевого повреждения. Определение СРБ используется для оценки активности воспаления, прогнозирования скорости деструкции суставов и дифференциальной диагностики РА и СКВ. СРБ является более стабильным и воспроизводимым биомаркером воспаления, чем СОЭ.

Повышение СОЭ и концентрации С-реактивного белка (СРБ) отражает локальный и системный воспалительный процесс при РА. Эти показатели входят в число классификационных критериев РА (ACR/EULAR, 2010), а СОЭ и СРБ, кроме того, являются компонентами индексов активности РА.

- 3) иммунологическое исследование крови.



Определения уровня ревматоидного фактора (РФ).

IgM РФ является более чувствительным, но недостаточно специфичным маркером РА, так как обнаруживается в сыворотках при других ревматических заболеваниях, хронических инфекциях, болезнях легких, злокачественных новообразованиях, первичном билиарном циррозе и в пожилом возрасте.

Определение IgM РФ целесообразно для прогнозирования деструктивного характера поражения суставов и системных проявлений при РА; может коррелировать с активностью ревматоидного воспаления.

Определение антител к цитруллинированным белкам (антител к циклическому цитруллинированному пептиду, антител к цитруллинированному виментину), которые представляют собой основные диагностические лабораторные биомаркеры РА.

Наиболее специфичным и информативным диагностическим маркером РА, особенно на ранней стадии болезни, является АЦЦП.

Примечание:

определение АЦЦП имеет важное значение для диагностики серонегативного (по РФ) РА, дифференциальной диагностики РА с другими заболеваниями, прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов и риска кардиоваскулярных осложнений. Диагностическая и клиническая значимость определения РФ и АЦБ ассоциируется с высоким уровнем этих аутоантител.

- 4) дополнительные лабораторные обследования, рекомендуемые при проведении дифференциально-диагностического поиска при наличии клинико-анамнестических данных.

Определение уровней:

- антинуклеарных антител;
  - антицитоплазматических антител;
  - мочевой кислоты в сыворотке крови;
  - определение кристаллов мочевой кислоты в синовиальной жидкости;
  - обследование на инфекцию, передаваемую половым путем (методами ПЦР, МсСОВ в соскобах из уретры, цервикального канала, ротовой полости, синовиальной жидкости; ИФА в сыворотке крови);
  - наличие антител к кишечной группе инфекций (иерсинии, сальмонеллы, шигеллы);
  - определение антител к *Borrelia burgdorferi*.
- 5) лабораторные обследования, рекомендуемые перед назначением фармакотерапии:
- общий анализ крови;
  - биохимические показатели: печеночные ферменты (АСТ и АЛТ), креатинин, глюкоза;
  - маркеры вирусов гепатита В, С и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ);
  - тест на беременность (все противоревматические препараты);
  - профиль липидов (при планировании назначения тоцилизумаба (ТЦЗ) и тофацитиниба (ТОФА));
  - концентрация IgG (в первую очередь при планировании лечения ритуксимабом);
  - вираж туберкулиновой пробы Манту (в первую очередь при назначении генно-инженерной иммунобиологической терапии).
- 6) лабораторные исследования, рекомендуемые при применении лекарственных средств базисной терапии.

При применении лекарственных средств стандартной базисной терапии мониторинг показателей общего анализа крови, биохимического исследования крови (АЛТ, АСТ), ОАМ осуществляется еженедельно на этапе наращивания дозы лекарственного средства с последующим мониторингом показателей 1 раз в месяц.

При назначении ГИБЛС мониторинг ОАК, БАК, липидограммы (при назначении тоцилизумаба и тофацитиниба), ОАМ осуществляется до и после каждого введения лекарственного средства.

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Обзорную рентгенографию кистей и стоп рекомендуется проводить при первичном обследовании и затем ежегодно большинству больных РА.

Примечания:

пациентам в поздней стадии РА, имеющим 3-ю и 4-ю стадии поражения суставов (по Штейнброкеру), частота рентгенологического исследования суставов определяется клиническими показаниями.

Для РА характерно множественное и симметричное поражение мелких суставов кистей и стоп.

При остром начале и активном воспалении при РА околоуставной остеопороз и единичные кисты могут быть обнаружены в течение 1 месяца заболевания; множественные кисты, сужение суставных щелей и единичные эрозии через 3–6 месяцев от начала заболевания, особенно при отсутствии лечения БПВП.

Ранние рентгенологические признаки артрита обнаруживаются: во 2-х и 3-х пястно-фаланговых суставах; 3-х проксимальных межфаланговых суставах; в суставах запястий; лучезапястных суставах; шиловидных отростках локтевых костей; 5-х плюснефаланговых суставах.

Типичными для РА являются симметричные рентгенологические изменения в пястно-фаланговых суставах, проксимальных межфаланговых суставах; в суставах запястий; плюснефаланговых суставах и 1-х межфаланговых суставах стоп.

При более выраженных рентгенологических стадиях РА (3-я и 4-я стадии по Штейнброкеру) изменения могут обнаруживаться в дистальных межфаланговых суставах кистей и проксимальных межфаланговых суставах стоп.

РА не начинается с поражения дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп; проксимальных межфаланговых суставов стоп.

Костные анкилозы при РА выявляются только в межзапястных суставах; 2–5-х запястно-пястных суставах и реже в суставах предплюсны.

Костные анкилозы при РА не формируются в межфаланговых, пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставах кистей и ДОС, в 1-х запястно-пястных суставах. Для РА характерно анкилозирование межзапястных, запястно-пястных суставов и реже суставов предплюсны.

Характерные для РА рентгенологические изменения в крупных суставах верхних и нижних конечностей, в суставах осевого скелета отсутствуют и могут обнаруживаться при других ревматических заболеваниях.

### Особенности рентгенологических изменений в суставах при РА в пожилом возрасте

Околосуставной остеопороз может быть проявлением постменопаузального остеопороза. Могут обнаруживаются признаки остеоартроза (сужение суставных щелей, кисты) в дистальных межфаланговых (ДМФ) и проксимальных межфаланговых (ПМФ) суставах кистей, крупных суставах, реже в пястно-фаланговых суставах (ПЯФ). Для подтверждения диагноза РА необходимо выявить эрозии в типичных для РА суставах (запястья, ПЛФ, ПЯФ).

Рентгенография крупных суставов при РА в качестве рутинного метода не рекомендуется и проводится только при наличии особых показаний (подозрение на остеонекроз, септический артрит и др.).

Примечание:

рентгенографическое исследование суставов используется для:

- выявления ранних структурных повреждений суставов, которые позволяют уточнить диагноз в случаях, когда классификационные критерии не позволяют поставить достоверный диагноз РА;
- характеристики РА на поздней стадии болезни,
- когда активность воспалительного процесса может быть низкой и преобладают признаки деструкции и анкилоза суставов;
- характера прогрессирования деструкции суставов для оценки прогноза;
- оценки эффективности терапии БПВП и ГИБЛС;
- характеристики повреждений суставов перед ортопедическим и хирургическим лечением и протезированием.

Для подтверждения диагноза, установления стадии и оценки прогрессирования деструкции суставов при РА рекомендуется проведение рентгенологического исследования кистей и стоп.

Оценку прогрессирования деструкции суставов с использованием рентгенографии рекомендовано проводить каждые 6–12 месяцев в течение первых 3 лет (при раннем РА), а затем 1 раз в год (при развернутом РА).

### **Рентгенография ОГК**

Рекомендовано проводить всем пациентам для выявления ревматоидного поражения органов дыхания и сопутствующих поражений легких (например, туберкулез, ИЗЛ и др.) при первичном обследовании и затем ежегодно (более частое проведение должно быть оправдано клинической ситуацией).

Примечание:  
входит в обязательный перечень инструментальных методов обследования до назначения терапии БПВП и ГИБЛС.

#### **КТ легких:**

- для выявления диффузного (интерстициальное) или очагового (ревматоидные узлы) поражения легких;
- для дифференциальной диагностики РА с другими заболеваниями, протекающими с поражением суставов и легких (саркоидоз, злокачественные новообразования и др.);
- для диагностики сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на выбор терапии или увеличивать риск НР на фоне лечения (туберкулез легких, ХОБЛ и др.).

#### **Магнитно-резонансная томография суставов**

МРТ суставов является более чувствительным методом выявления артрита в дебюте РА, чем стандартная рентгенография суставов.

Примечание:  
МРТ-признаки артрита неспецифичны. Сходные МРТ-изменения могут присутствовать при других воспалительных заболеваниях суставов и выявляться у лиц, не страдающих заболеваниями суставов. Изменения, выявляемые с помощью МРТ (синовит, теносиновит, отек костного мозга и эрозии костной ткани), позволяют прогнозировать прогрессирование деструкции суставов. Проведение МРТ кистей показано пациентам с ранним РА и НДА в случаях, когда постановка диагноза затруднена, и для оценки прогноза.

### **Ультразвуковое исследование суставов**

Метод рекомендован как дополнительный при проведении дифференциально-диагностического поиска.

Примечание:  
можно выявить утолщение синовиальной оболочки, наличие выпота в суставе, нарушение контура суставной поверхности (соответствует эрозии), изменения в околосуставных тканях (теносиновит). Проведение энергетического доплеровского исследования позволяет судить о выраженности воспаления. УЗИ суставов кисти имеет диагностическое и прогностическое значение при раннем РА, позволяет прогнозировать сохранение ремиссии на фоне терапии БПВП и ГИБЛС.  
В настоящее время недостаточно данных, чтобы считать УЗИ более надежным методом оценки выраженности воспаления, чем тщательное клиническое исследование суставов.  
Хотя применение МРТ и УЗИ суставов дает важные дополнительные данные для диагностики и оценки активности РА, оценка результатов этих методов недостаточно стандартизирована и в настоящее время не рекомендуется для подтверждения диагноза или выбора терапевтической тактики.

### **КОНСУЛЬТАЦИИ СМЕЖНЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ**

Консультации перечисленных ниже специалистов рекомендованы для диагностики сопутствующих заболеваний, которые могут оказать влияние на диагностику и выбор терапии РА.

Врач-кардиолог – для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний при наличии у пациента жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, назначения или коррекции уже проводимой кардиопротективной терапии, а также для больных с признаками сердечно-сосудистой недостаточности до назначения ГИБЛС.

Врач-эндокринолог – для диагностики заболеваний эндокринной системы, главным образом сахарного диабета, что может повлиять на выбор терапии РА.

Врач-гастроэнтеролог/эндоскопист – при назначении НПВП для оценки состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта показана эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС),

требуется оценка факторов риска НПВП-индуцированной гастропатии и необходимости назначения гастропротективной терапии.

Врач-фтизиатр – при назначении ГИБЛС в случае подозрения на наличие латентной туберкулезной инфекции.

Врач-пульмонолог – для решения вопроса о проведении инвазивных методов диагностики (при интерстициальном, диссеминированном процессах в легких).

Врач-нефролог – для решения вопроса о тактике ведения пациента с поражением почек (амилоидоз, гломерулонефрит, интерстициальный нефрит) и определения показаний для пересадки почек.

### ПОСТАНОВКА ДИАГНОЗА РА

Диагноз РА следует стремиться поставить как можно раньше, желательно в течение первых 1–3 месяцев от появления первых симптомов болезни.

Для постановки диагноза рекомендуется учитывать Классификационные критерии РА ACR/EULAR, 2010.

При поставке диагноза РА необходимо учитывать три основных фактора:

- 1) выявить у пациента хотя бы один припухший сустав при клиническом обследовании;
- 2) исключить другие заболевания, которые могут проявляться воспалением суставов;
- 3) выявить не менее 6 признаков из 10 возможных по 4 позициям (6 из 10 баллов), характеризующих поражение суставов, и лабораторные нарушения, характерные для РА.

Важное значение имеет определение числа воспаленных суставов, которое учитывает как припухлость, так и болезненность суставов, выявляемых при объективном исследовании.

Оценка статуса больного основывается на выделении 4 категорий суставов:

- 4) суставы исключения: не учитываются изменения дистальных межфаланговых суставов, первых запястно-пястных суставов и первых плюснефаланговых суставов;

### Классификационные критерии EULAR/ACR 2010 г.

	Баллы
А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании) (0–5 баллов)	
- 1 крупный сустав	0
- 2–10 крупных суставов	1
- 1–3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	2
- 4–10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
>10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
В. Результаты лабораторных методов определения РФ и АЦЦП (0–3 балла, требуется положительный результат как минимум 1 метода)	
- Отрицательные	0
- Слабо положительные для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более чем в 3 раза)	2
- Высоко положительные для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы более чем в 3 раза)	3
С. Результаты лабораторных методов определения «острофазовых» показателей (0–1 балл, требуется положительный результат как минимум 1 метода)	
• Нормальные значения СОЭ и СРБ	0
• Повышение СОЭ или СРБ	1
Д. Длительность артрита (0–1 балл)	
<6 недель	0
>6 недель	1

Примечание:

при наличии 6 и более баллов заболевание классифицируется как РА; менее 6 баллов – как недифференцированный артрит.

- 5) крупные суставы: плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные;
- 6) мелкие суставы: пястнофаланговые, проксимальные межфаланговые, 2–5-е плюснефаланговые, межфаланговые суставы больших пальцев кистей, лучезапястные суставы;
- 7) другие суставы: суставы, которые могут быть поражены при РА, но не включены ни в одну из перечисленных выше групп (например, височно-нижнечелюстной, акромиально-ключичный, грудинно-ключичный и др.).

В качестве основного метода оценки активности воспаления при РА рекомендуется применять индекс DAS28.

## ЛЕЧЕНИЕ

Целью лечения является достижение стойкой клинической ремиссии или (альтернативная цель) как минимум стойко низкой активности болезни, что обеспечивает стабилизацию функциональных возможностей пациента, сохранение качества жизни и трудоспособности.

Современная стратегия лечения РА строится по принципу «лечение до достижения цели» ("Treat to target") и подразумевает активное назначение противовоспалительной терапии с момента установления диагноза, частый (как минимум каждые 3 мес. до достижения ремиссии, каждые 6 мес. после достижения ремиссии) и объективный (с применением количественных методов) контроль над состоянием пациента, изменение схемы лечения при отсутствии достаточного ответа на терапию вплоть до достижения целей лечения, после чего постоянное динамическое наблюдение.

Лечение РА рекомендовано проводить на протяжении всей жизни пациента, основу его составляет медикаментозная противовоспалительная терапия.

Лечение пациентов должно проводиться врачом-ревматологом (в виде исключения врачом общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (ортопеды, специалисты по восстановительной медицине, кардиологи, невропатологи, психологи и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента.

Примечание:

функциональное состояние и прогноз у пациентов, находящихся под наблюдением у ревматологов, лучше, чем прогноз у пациентов, находящихся под наблюдением у врачей общей практики. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с РА позволяет снизить негативное влияние коморбидной патологии на течение, эффективность фармакотерапии и прогноз заболевания.

Пациентам рекомендовано избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.), регулярные физические упражнения, отказ от курения, поддержание нормальной массы тела, соблюдение гигиены полости рта.

Курение, ожирение и пародонтит – факторы риска развития и прогрессирования РА, снижения эффективности лечения БПВП и ингибиторами ФНО- $\alpha$ , увеличения летальности, в том числе обусловленной сердечно-сосудистыми заболеваниями. Регулярная физическая активность улучшает функциональный статус и способствует сохранению трудоспособности пациентов.

## Оценка эффективности терапии

Исходное значение DAS28	Уменьшение DAS28		
	>1.2	0.6<1.2	<0.6
<3.2	Хороший эффект	Удовлетворительный эффект	Нет эффекта
3.2-5.1	Удовлетворительный эффект	Удовлетворительный эффект	Нет эффекта
>5.1	Удовлетворительный эффект	Нет эффекта	Нет эффекта

**Активности воспаления при РА в зависимости от значений индекса SDAI:**

- ремиссия:  $\leq 3,3$ ;
- низкая активность: 3,3–11;
- умеренная активность: 11,1–26;
- высокая активность:  $> 26$ .

Оценка эффективности терапии по индексу SDAI:

- удовлетворительный эффект – снижение SDAI на 7 баллов;
- хороший эффект – снижение SDAI на 17 баллов.

**Активности воспаления при РА в зависимости от значений индекса CDAI:**

- ремиссия:  $< 2,8$ ;
- низкая активность: 2,8–10;
- умеренная активность: 10–22;
- высокая активность:  $> 22$ .

Оценка эффективности терапии по индексу CDAI:

- удовлетворительный эффект – снижение CDAI на 7 баллов;
- хороший эффект – снижение CDAI на 15 баллов.

**Консервативное лечение**

Основная цель фармакотерапии РА – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания, снижение риска коморбидных заболеваний, ухудшающих качество жизни пациентов и прогноз заболевания.

Примечание:

у пациентов, находящихся в ремиссии (или имеющих низкую активность), функциональный статус, трудоспособность и прогноз заболевания (снижение риска преждевременной летальности) лучше, чем у пациентов, у которых сохраняется умеренная или высокая активность заболевания.

Эффективность терапии с использованием стандартизованных индексов активности следует оценивать каждые 1–3 месяца до достижения состояния ремиссии (или низкой активности), а затем каждые 3–6 месяцев. Для оценки ремиссии следует использовать критерии ACR/EULAR (2011).

Снижение активности РА на фоне лечения в течение первых 3 месяцев ассоциируется с развитием ремиссии через 12–24 месяца.

Основное место в лечении РА занимает медикаментозная терапия, при которой применяются следующие группы лекарственных средств:

- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
- глюкокортикоиды (ГК);
- базисные противовоспалительные препараты (БПВП);
- генно-инженерные иммунобиологические лекарственные средства.

Метотрексат (МТ) – препарат «первой линии», рекомендован всем пациентам с диагнозом РА. Метотрексат рекомендован пациентам с НДА, при высокой вероятности развития РА. Рекомендовано информировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НР. Назначение МТ должно быть индивидуализированным.

При отсутствии риска НР (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени, гематологические нарушения и др.) лечение МТ следует начинать с дозы 10–15 мг/нед с быстрым увеличением дозы (по 2,5–5 мг каждые 2–4 нед.) до 25–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости.

Подкожная форма МТ назначается при:

- недостаточной эффективности или плохой переносимости таблетированной формы МТ;
- у пациентов с «активным» РА ( $\text{DAS28} \geq 5,1$ ), которым показано назначение высокой дозы МТ ( $\geq 15$  мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата.

Лечение МТ следует прервать при превышении концентрацией АЛТ/АСТ верхней границы нормы (ВГН) более чем в 3 раза; возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации лабораторных показателей.

Применение МТ противопоказано у женщин, которые планируют беременность.

На фоне лечения МТ настоятельно рекомендован прием фолиевой кислоты (не менее 5 мг/нед), которую следует назначать не ранее чем через 24 ч после приема МТ.

**К факторам риска НР (в первую очередь «гепатотоксичности») относятся:**

- отсутствие приема фолиевой кислоты;
- наличие сахарного диабета;
- ожирение;
- гиперлипидемия (гиперлипидемия, ожирение и сахарный диабет – факторы риска неалкогольного стеатоза печени);
- интеркуррентные инфекции;
- пожилой возраст;
- избыточное потребление алкоголя.

При наличии противопоказаний для назначения МТ или плохой переносимости препарата следует назначить лефлуномид (ЛФ) (20 мг/день) или сульфасалазин (СС) (3–4 г/день).

Применение гидроксихлорохина (ГХ) рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с МТ СС, и ГХ можно применять во время беременности.

В процессе лечения всеми БПВП необходимо контролировать показатели общего анализа крови, АСТ, АЛТ и креатинин. На фоне лечения ЛФ необходимо контролировать АД.

#### **Глюкокортикоиды (ГК)**

Назначение и последующая терапия ГК при РА должно проводиться только врачами-ревматологами.

При раннем РА лечение ГК следует проводить в комбинации с МТ (или другими БПВП) в течение времени, необходимого для развития эффекта БПВП (bridge-терапия), и коротким курсом при обострении заболевания в любой стадии РА.

Доза ГК (bridge-терапии), как правило, не должна превышать 10 мг/сут (в пересчете на преднизолон).

ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позднее чем через 6 месяцев от начала терапии).

Применение ГК в комбинации с МТ при РА позволяет повысить эффективность терапии по сравнению с монотерапией МТ и улучшить переносимость терапии МТ.

Проведение монотерапии ГК не рекомендуется.

Преимущества и недостатки различных схем применения ГК (дозы, форма препарата и др.) при РА требуют дальнейшего изучения.

Длительное применение низких или очень низких (<5 мг/день) доз ГК может потенцировать эффективность терапии МТ и другими БПВП, а возможно и ГИБЛС.

ГК назначаются при системных проявлениях заболевания. Дозы при назначении могут варьировать от 5 до 60 мг/сут с последующим переходом (при достижении эффекта) на поддерживающую дозу ГК длительно.

Прием ГК сопровождается развитием НР, требующих профилактики и лечения.

Развитие остеопороза, резистентности к инсулину, инфекционных осложнений и кардиоваскулярных катастроф рассматривается как класс-специфические НР терапии ГК, но может быть следствием неконтролируемого «ревматоидного» воспаления.

У всех пациентов с РА, принимающих ГК (>3 месяцев, в дозе >5 мг/день), должна проводиться профилактика (препараты кальция и витамина D) и, при необходимости, лечение (антиостеопоротическая терапия) глюкокортикоидного остеопороза.



**Генно-инженерные иммунобиологические лекарственные средства**

Терапию ГИБЛС рекомендуется назначать при недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности) или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) или комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП.

Рекомендации по назначению тс-БПВП (ингибиторы янус-киназы) соответствуют рекомендациям по назначению ГИБЛС.

До назначения ГИБЛС, МТ (включая подкожную форму МТ) или МТ в комбинации со стандартными БПВП (СС или СС и ГХ) должны применяться в адекватных дозах в течение не менее 3 месяцев.

Развитие хотя бы «умеренного» эффекта (снижение индекса DAS28 > 1,2 балла от исходного по критериям EULAR) через 3 месяца терапии может являться основанием для продолжения терапии стандартными БПВП в течение следующих 3 месяцев.

Для увеличения эффективности терапии лечение ГИБЛС рекомендуется проводить в комбинации с МТ.

При наличии противопоказания и плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) и других БПВП возможно проведение монотерапии ГИБЛС или ТОФА.

Препаратом выбора при проведении монотерапии ГИБП является ТЦЗ.

При наличии противопоказаний (или развития НР) для назначения ТЦЗ возможна монотерапия другими ГИБП (адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТЦ)), которые официально зарегистрированы для монотерапии РА.

При недостаточной эффективности «первого» ГИБП (отсутствие ремиссии через 6 месяцев терапии) следует «переключиться» (switch) на прием другого ГИБЛС.

Если в качестве «первого» ГИБП применялись ингибиторы ФНО-α, то следует назначить ГИБП с другими механизмами действия (РТМ, ТЦЗ), или другой ингибитор ФНО-α, или ТОФА.

При недостаточной эффективности «второго» ГИБЛС в качестве терапии «третьей линии» целесообразно назначение ТОФА.

Пациентам, получающим ГИБП, но которым ранее не проводилась адекватная терапия МТ, следует назначить МТ.

**Рекомендации по выбору ГИБЛС**

Все ГИБЛС обладают схожей эффективностью. Выбор ГИБЛС определяется с учетом стоимости ЛС, наличия системных проявлений, осложнений, сопутствующих заболеваний.

Моноклональные антитела к ФНО-α АДА, инфликсимаб (ИНФ) предпочтительней назначать пациентам, серонегативным по РФ/АЦБ (или с умеренным увеличением уровня антител) и имеющим сопутствующие заболевания (или внесуставные проявления), включая псориаз, увеит, которые являются зарегистрированными показаниями для назначения этих препаратов.

Этанерцепт (ЭТЦ) предпочтительней назначать пациентам, имеющим риск активации туберкулезной инфекции; женщинам, планирующим беременность; бессимптомным носителям вируса гепатита С (по согласованию с гастроэнтерологом).

ГИБЛС с другим механизмом действия абатацепт (АБЦ), ритуксимаб (РТМ), а не ингибиторы ФНО-α, предпочтительней назначать пациентам, имеющим клинические и серологические признаки волчаночно-подобного синдрома (артрит, плеврит или перикардит, кожная сыпь, увеличение титров АНФ), синдром Фелти, синдром Шенгрена и ХСН III–IV стадии (NYHA).

РТМ целесообразно назначать при:

- РФ/АБЦ позитивном варианте РА;
- криоглобулинемическом васкулите, связанном с носительством вируса гепатита С.

Для поддержания эффекта необходимо проведение повторных курсов РТМ (возможно, в низких дозах – 500 мг×2) не ранее чем через 6 месяцев после предыдущего курса.

На фоне лечения РТМ необходимо динамическое определение концентрации IgG в сыворотке, особенно при низком базальном уровне и у лиц пожилого возраста (старше 60 лет).



Высокий риск СИР (особенно при первом введении препарата), что диктует необходимость премедикации ГК (100 мг 6-МПРЕД в/в, за 60 мин. до инфузии РТМ), назначения парацетамола (1 г) и антигистаминного препарата.

**Назначение тоцилизумаба (ТЦЗ) целесообразно в следующих случаях:**

- наличие у пациентов ярко выраженных конституциональных проявлений РА (боли во многих суставах, длительная утренняя скованность, слабость, похудение, бессонница, лихорадка) и лабораторных нарушений (значительное увеличение концентрации СРБ  $>100$  мг/л, гиперферритинемия, тяжелая анемия хронического воспаления, выявление АА-амилоидоза);
- у пациентов, имеющих противопоказания или плохую переносимость МТ, в качестве монотерапии;
- при болезни Стилла взрослых в случае неэффективности предшествующей терапии стандартными БПВП.

На фоне лечения ТЦЗ необходим тщательный мониторинг абсолютного числа нейтрофилов, тромбоцитов, печеночных ферментов, липидного профиля (каждый месяц в течение первых 6 месяцев терапии).

При снижении числа нейтрофилов ( $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и тромбоцитов ( $<50 \times 10^3/\text{л}$ ), повышении печеночных ферментов ( $>5$  ВГН) лечение ТЦЗ следует прекратить.

Поскольку ТЦЗ снижает выраженность клинических и лабораторных проявлений, характерных для «острофазового» воспалительного ответа (лихорадка, увеличение СОЭ и СРБ), необходим тщательный мониторинг инфекционных осложнений, особенно при проведении неотложных оперативных вмешательств.

**Тактика лечения после достижения ремиссии**

В случае достижения ремиссии (длительность не менее 6 месяцев на фоне терапии), после отмены ГК (или продолжения их приема в дозе  $<5$  мг/день), возможно постепенное тщательно контролируемое снижение («титрование») дозы или отмена ГИБЛС.

Вероятность сохранения ремиссии после отмены ГИБЛС более вероятна у серонегативных пациентов или имеющих низкие титры РФ/АЦЦП.

Для поддержания ремиссии после снижения дозы (или отмены) ГИБЛС необходима адекватная терапия МТ, включая применение подкожной формы препарата.

При развитии обострения заболевания на фоне уменьшения дозы (или отмены) ГИБП повторное назначение тех же препаратов (или других ГИБЛС в стандартной дозе) приводит к быстрому подавлению активности воспаления у большинства больных.

При развернутом РФ/АЦЦП позитивном варианте РА отмена ГИБЛС, как правило, приводит к развитию обострения.

При достижении длительной стойкой ремиссии (не менее 12 месяцев) после прекращения лечения ГИБП целесообразно рассмотреть возможность снижения дозы или отмены стандартных БПВП (по согласованию с пациентом).

У пациентов с развернутым РА отмена стандартных БПВП, как правило, приводит к обострению заболевания и в большинстве случаев не рекомендуется.

**Противопоказания к назначению ГИБЛС:**

- активные инфекции (включая кожные), сепсис, тяжелые инфекции (туберкулез, гепатиты В и С, ВИЧ);
- гиперчувствительность к белковому компоненту ГИБП или другим компонентам раствора (все ГИБЛС);
- иммунодефицитные состояния, например гипогаммаглобулинемия, низкий уровень CD4 и CD8 лимфоцитов (в первую очередь при планировании назначения РТМ);
- печеночная недостаточность: увеличение АЛТ и АСТ  $>5 \times \text{ВГН}$  (в первую очередь при планировании назначения ТЦЗ и ИНФ);

- выраженные гематологические нарушения: снижение числа лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, абсолютного числа нейтрофилов  $<2 \times 10^9/\text{Л}$  (в первую очередь при планировании назначения ТЦЗ, ИНФ);
- рассеянный склероз в анамнезе (в первую очередь при планировании назначения ингибиторов ФНО- $\alpha$ );
- СКВ в анамнезе, увеличение титров АНФ (в первую очередь при планировании назначения ингибиторов ФНО- $\alpha$ );
- умеренная/тяжелая застойная сердечная недостаточность (III–IV классы NYHA) (в первую очередь при планировании назначения ингибиторов ФНО- $\alpha$ );
- онкологические заболевания (за исключением немеланомного рака кожи) в анамнезе (в течение последних 10 лет) (все ГИБЛС).

**Нежелательные реакции терапии ГИБЛС:**

- 1) немедленные НР;
- 2) стандартные инфузионные реакции (СИР):
  - реакции немедленной гиперчувствительности (анафилаксия);
  - реакции, связанные с синтезом антилекарственных антител (АЛА), которые обусловлены иммуногенностью ГИБП;
- 3) инфекции:
  - туберкулез;
  - оппортунистические инфекции;
  - другие тяжелые бактериальные инфекции;
- 4) вирусные инфекции (опоясывающий герпес, гепатит В и С).

**НР, связанные с иммунными механизмами:**

- гематологические;
- сердечно-сосудистые;
- легочные (не связанные с инфекцией);
- желудочно-кишечные;
- метаболические;
- кожные;
- неврологические.

**Риск реактивации латентной туберкулезной инфекции на фоне лечения ГИБЛС:**

- высокий: ИНФ, АДА, ГЛМ и ЦЗП;
- умеренный: ЭТЦ, АБЦ, ТЦЗ;
- низкий: РТМ.

Всем пациентам с латентной туберкулезной инфекцией должно проводиться профилактическое туберкулостатическое лечение изониазидом или рифампицином.

Не доказана активация латентной туберкулезной инфекции на фоне лечения РТМ.

Лечение ГИБП следует начинать не раньше чем через 2 месяца после начала туберкулостатической профилактики латентной туберкулезной инфекции.

Для снижения риска постинъекционных реакций рекомендуется строго соблюдать технику подкожных инъекций лекарственных препаратов (регулярно менять места инъекций, не вводить охлажденный раствор и др.), при необходимости рекомендовать прием антигистаминных препаратов, локальные ГК, лед на место инъекций.

Инфекционные осложнения (инфекции дыхательной системы, кожи и мягких тканей) чаще развиваются на фоне комбинированной терапии БПВП и ГИБЛС, чем монотерапии БПВП (включая высокие дозы МТ), особенно в первые 6–12 месяцев после начала терапии ГИБП.

**К факторам риска инфекционных осложнений относятся:**

- наличие коморбидных заболеваний (хронические заболевания почек и легких);
- пожилой возраст;
- терапия ГК.

Лечение ИНФ чаще вызывает развитие тяжелых инфекционных осложнений, чем ЭТЦ и АДА.

Риск инфекционных осложнений ниже на фоне лечения АБЦ, чем ингибиторами ФНО-α.

На фоне лечения всеми ГИБЛС может наблюдаться развитие псориаза (наиболее часто ингибиторами ФНО-α), увеличение печеночных ферментов (ТЦЗ, реже другие ГИБП), цитопении (лейкопении, тромбоцитопении), нейтропении, в том числе «поздней» (РТМ).

На фоне лечения РТМ отмечено увеличение риска печеночной недостаточности, связанной с инфекцией вирусом гепатита В и развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (при комбинации с иммуносупрессивными препаратами).

На фоне лечения ТЦЗ отмечено увеличение риска перфорации кишечника.

Увеличение риска развития лимфом и рака кожи на фоне лечения ГИБП не доказано.

#### Фармакотерапия РА в периоперационном периоде

Препарат	Комментарии
Метотрексат	Безопасен
Лефлуномид	Нежелателен; длительный период полужизни
Гидроксихлорохин	Безопасен; снижает риск тромбозов
Ингибиторы ФНО-α	Относительно безопасны; увеличивают риск инфекций
Ритуксимаб	Относительно безопасен
Тоцилизумаб	Нет данных; диагностика инфекционных осложнений затруднена
Абатацепт	Нет данных; низкий риск инфекционных осложнений
НПВП	Использовать препараты короткого действия
Аспирин	Отменить за 7–10 дней до операции
Глюкокортикоиды	Не отменять; назначить заместительную терапию

#### Хирургическое лечение

Хирургическое лечение рекомендуется проводить в специализированных травматолого-ортопедических отделениях.

Показаниями к хирургическому лечению служат наличие резистентного к медикаментозной терапии синовита конкретных суставов, развитие их деформаций, стойкий болевой синдром и нарушение функции.

Применяются артроскопическая и открытая синовэктомия, остеотомия, остеопластика, эндопротезирование суставов.

Хирургическая коррекция улучшает функциональную способность больных в среднесрочной перспективе.

#### ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ КЛИНИЧЕСКИХ ДИАГНОЗОВ

Ревматоидный артрит с системными проявлениями (ревматоидные узелки): серопозитивный (АЦЦП–; РФ+), развернутая стадия, активность II, эрозивный (рентгенологическая стадия II), ФК II.

Ревматоидный артрит серонегативный (АЦЦП–; РФ–), ранняя стадия, активность III, неэрозивный (рентгенологическая стадия I), ФК I.

Ревматоидный артрит с системными проявлениями (ревматоидные узелки, дигитальный артериит): серопозитивный (АЦЦП+; РФ+), поздняя стадия, эрозивный (рентгенологическая стадия III), активность II, ФК III, осложнения – синдром карпального канала справа, вторичный амилоидоз с поражением почек, ХБП 4.

---

# ОСТЕОАРТРИТ

Остеоартрит (ОА) является самым распространенным заболеванием суставов, поражая до 10% населения земного шара (коленный сустав – до 10%; тазобедренный – 5–7%).

ОА занимает первое место в структуре ревматических заболеваний по показателям общей и первичной заболеваемости, а также инвалидности. Среди причин нетрудоспособности ОА у женщин отводится 4-е место, у мужчин – 8-е.

Заболеваемость ОА имеет тенденцию к неуклонному росту. По данным официальной статистики в Республике Беларусь, число пациентов, страдающих ОА, на конец 2017 г. составило 236 тыс., что на 32 тыс. больше аналогичного периода 2010 г.

Пациенты, страдающие ОА, независимо от пола имеют более высокий риск смертности.

ОА имеет стадийность в развитии. Выделяют молекулярную, дорентгенологическую, рентгенологическую и позднюю (требуется замены сустава) стадии.

Чаще других локализаций ОА поражает коленные, тазобедренные суставы, мелкие суставы кистей и позвоночника.

Наиболее инвалидизирующим является ОА тазобедренных суставов.

## КОД ПО МКБ-10. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

М 15-19. Артрозы.

М 15. Первичный генерализованный остеоартроз.

М 15.1. Узлы Гебердена (с артропатией).

М 15.2. Узлы Бушара (с артропатией).

М 16. Коксартроз (артроз тазобедренного сустава).

М 17. Гонартроз (артроз коленного сустава).

М 18. Артроз первого запястно-пястного сустава.

М 19. Другие артрозы.

ОА представляет собой гетерогенную группу заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц.

ОА характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, которые возникают при макро- и микроповреждении и активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы, костное ремоделирование и образование остеофигов.

## Классификация

I. Первичный (идиопатический):

А. Локализованный (<3 суставов):

- суставы кистей;
- коленные суставы;
- тазобедренные суставы.

Б. Генерализованный (3 и более суставов):

- с поражением дистальных и проксимальных межфаланговых суставов;
- с поражением крупных суставов;
- эрозивный.

II. Вторичный:

А. Посттравматический.

Б. Врожденные, приобретенные или эндемические заболевания (болезнь Пертеса, синдром гипермобильности суставов).

В. Метаболические болезни (охроноз, гемахроматоз, болезнь Вильсона и др.).  
Г. Эндокринопатии (акромегалия, гиперпаратиреоз, сахарный диабет, ожирение).  
Д. Болезнь отложения кальция (фосфата кальция, гидроксипатит).  
Е. Нейропатия (болезнь Шарко).  
Ж. Другие заболевания (аваскулярный некроз, РА, болезнь Педжета).

Стадии остеоартрита:

- молекулярная стадия характеризуется изменением процессов хрящевого ремоделирования в ответ на перегрузку сустава / определенной зоны сустава;
- прерентгенологическая стадия характеризуется непродолжительным болевым синдромом, скованностью в суставе, появлением дефектов хрящевой ткани, повышением субхондрального ремоделирования без видимого визуального изменения суставов;
- рентгенологическая стадия характеризуется болью механического характера, скованностью до 30 мин., деформацией суставов, крепитацией, характерными рентгенологическими изменениями;
- поздняя стадия характеризуется стойким характером болевого синдрома; выраженным ограничением подвижности сустава, деформацией, в ряде случаев укорочением конечности, грубой крепитацией.

#### **Основные клинические проявления**

- Характерна боль механического характера (после перегрузки сустава).
- Наиболее частая локализация при поражении коленных суставов – медиальный отдел сустава с иррадиацией вниз по передней поверхности голени; тазобедренный сустав – боль в паху, несколько реже отдает в крестец и еще реже в коленный сустав.
- Стартовая боль (возникает после периода покоя).
- Утренняя скованность (невоспалительная, менее 30 мин.).
- Крепитация при движении в суставе.
- Деформация (необратимое изменение формы сустава).
- Изменение периартикулярных структур, включая атрофию мышц.

#### **Обследование пациента**

1. При проведении объективного обследования обращают внимание на изменение внешнего вида сустава, периартикулярных структур, болезненность при пальпации:
  - А. Прерентгенологическая стадия: отсутствие характерных визуальных изменений. У ряда пациентов с ОА коленного сустава отмечается избыточный препателлярный жир (не является специфичным признаком).
  - Б. Рентгенологическая стадия: характерно наличие деформации суставов.Коленный сустав: слабость и гипотрофия четырехглавой мышцы; болезненность при пальпации по ходу суставной щели и в области «гусиной лапки».
- Тазобедренный сустав: гипотрофия и слабость ягодичных мышц; болезненность при пальпации по ходу суставной щели.
- В. Поздняя стадия. Наряду с симптомами предыдущей стадии, возможно укорочение длины конечности, подвывихи.
2. Ограничение подвижности суставов:
  - тазобедренный сустав: первоначально отмечается ограничение внутренней ротации;
  - коленный сустав: сгибания – разгибания;
  - ОА пателлофemorального сочленения: ограничение подвижности надколенника.
3. Крепитация при движении.
4. Уменьшение длины конечности (поздняя стадия ОА; вторичный ОА).

### **Применяемые методы лабораторного обследования**

Характерные для ОА лабораторные методы отсутствуют. Их проводят в следующих случаях:

1. Для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями.  
Проводят определение:
  - СОЭ (как правило, не превышает нормальные показатели; при наличии синовита редко превышает 30 мм в час); гемоглобина, лейкоцитов (не изменены);
  - С-реактивного протеина (не превышает нормальные показатели; может незначительно повышаться при наличии синовита);
  - АЦЦП; РФ (не превышают нормальные показатели);
  - общего анализа мочи.
2. Перед началом лечения: биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ; мочевины, креатинина).  
К перспективным маркерам ранней диагностики ОА относят:  
СТХ II – маркер деградации коллагена II типа (определяется в моче);  
COMP (хрящевой олигомерный белок) – маркер синтеза (определяется в сыворотке крови).

Их же применяют для оценки эффективности проводимой терапии.

### **Методы инструментальной диагностики**

«Золотым стандартом» для диагностики ОА служит рентгенологическое исследование.

Рентгенологическая классификация ОА (Келлгрена и Лоуренса, 1957):

- стадия 0 – отсутствие рентгенологических признаков;
- стадия I – мелкий остеофит – сомнительный ОА;
- стадия II – четкий остеофит, неизмененная суставная щель – минимальный ОА;
- стадия III – незначительное сужение суставной щели – умеренный ОА;
- стадия IV – значительное сужение суставной щели со склерозом субхондральной кости.

Примечание:

рентгенологическое исследование коленного сустава выполняется стоя в переднезадней и боковой проекции. Рентгенологическое исследование тазобедренных суставов выполняется с захватом костей таза. Наличие рентгенологических изменений при отсутствии клинических проявлений недостаточно для подтверждения диагноза ОА.

МРТ выполняется в следующих случаях:

- при подозрении на раннюю прерентгенологическую стадию ОА;
- при проведении дифференциально-диагностического поиска. Проводится оценка состояния хрящевой ткани (истончение, дефекты); наличие/отсутствие синовита; субхондральной кости; связочного аппарата. Применяется шкала WORMS (Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score), балльная оценка состояния хряща 3 и выше; повреждение костного мозга в субхондральной зоне 2 и выше.  
УЗИ суставов выполняется с целью оценки состояния хряща, связочного аппарата; синовита. Артроскопия проводится для:
  - исключения травматического генеза болевого синдрома;
  - удаления суставной мышки (при блокировании движений в суставе).

### **Классификационные критерии остеоартрита**

Классификационные критерии остеоартрита коленных суставов (Альтман и соавторы, 1991 г.):

Национальные рекомендации  
по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями

Клинические	Клинические, лабораторные, рентгенологические
1. Боль и	1. Боль и
2а. Крепитация	2. Остеофиты или
2б. Утренняя скованность ≤ 30 мин.	3а. Синовиальная жидкость, характерная для ОА (или возраст ≥40 лет)
2в. Возраст ≥38 лет или	3б. Утренняя скованность ≤30 мин.
3а. Крепитация	3в. Крепитации
3б. Утренняя скованность ≤ 30 мин.	Чувствительность – 94% Специфичность – 88%
3в. Костные разрастания или	
4а. Отсутствие крепитации	
4б. Костные разрастания	
Чувствительность – 89% Специфичность – 88%	

**Классификационные критерии остеоартрита тазобедренных суставов (Альтман и соавторы, 1991 г.)**

Клинические	Клинические, лабораторные, рентгенологические
1. Боль и	1. Боль и не менее 2 из 3 критериев
2а. Внутренняя ротация <15 градусов	2а. СОЭ <20 мм/час
2б. СОЭ <15 мм/час или сгибание в тазобедренном суставе >115 градусов или	2б. Остеофиты
3а. Внутренняя ротация <15 градусов	2в. Сужение суставной щели
3б. Утренняя скованность <60 мин.	
3в. Возраст >50 лет	Чувствительность – 89% Специфичность – 91%
3г. Боль при внутренней ротации	
Чувствительность – 86% Специфичность – 75%	

**Суставы кистей**

1. Боль продолжительная или скованность.
2. Костные разрастания 2 и более суставов из 10 оцениваемых*.
3. Менее 2 припухших пястно-фаланговых суставов.
4а. Костные разрастания, включающие 2 и более дистальных межфаланговых сустава** (2-й и 3-й дистальные межфаланговые суставы могут приниматься во внимание в двух критериях: 2 и 4а) или
4б. Деформация одного и более суставов из 10 оцениваемых*.
Чувствительность – 93% Специфичность – 91%

Примечания: \* 2-й и 3-й дистальные межфаланговые суставы; 2-й и 3-й проксимальные межфаланговые суставы; 1-й запястно-пястный сустав обеих кистей. \*\* 2-й и 3-й дистальные межфаланговые суставы могут приниматься во внимание в двух критериях: 2 и 4а.

Факторы риска прогрессирования ОА:

- высокий индекс массы тела;
- наличие синовита;
- нарушение биомеханики сустава;
- интенсивные физические нагрузки;
- интенсивная боль в суставах;
- наличие генерализованного ОА.

**Заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику ОА**

Диагностика ОА с учетом диагностических критериев трудностей не вызывает. Тем не менее каждую клиническую ситуацию необходимо проанализировать с точки зрения возможности вторичного происхождения ОА:

- анкилозирующий спондилит;
- реактивный артрит;
- подагра;
- инфекционный артрит;
- ревматическая полимиалгия;
- посттравматический синовит;
- псевдоподагра;
- врожденная гипоплазия головки бедра;
- псориатический артрит;
- ревматоидный артрит;
- фибромиалгия;
- диабетическая артропатия;
- паранеопластическая артропатия.

**Лечение**

1. Обеспечить понимание пациентом своего заболевания и умение управлять им: изменение образа жизни, применение физических упражнений, поддерживающих функцию суставов, защита суставов.
2. Уменьшить боль.
3. Улучшить функциональное состояние суставов и предотвратить развитие деформации суставов и инвалидизации пациента.
4. Улучшить качество жизни пациентов.
5. Предотвратить дальнейшее разрушение суставного хряща.
6. Избежать побочных эффектов фармакотерапии и обострения сопутствующих заболеваний.

При лечении ОА надо учитывать:

- факторы риска ОА;
- интенсивность боли и степень нарушения функций сустава;
- наличие воспаления;
- локализацию и выраженность структурных нарушений;
- пожелания и ожидания пациента;
- лечение должно быть комплексным и включать нефармакологические, фармакологические и хирургические методы.

**Нефармакологические методы лечения**

**Обучение пациентов.** Обучение пациентов должно быть обязательным компонентом всех терапевтических программ при ОА, проводиться с учетом индивидуальных особенностей пациента и включать рекомендации по изменению образа жизни, снижению веса и необходимости выполнения физических упражнений.



**Снижение массы тела.** Снижение веса у лиц с избыточной массой тела (ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup>) уменьшает боль и улучшает функцию коленных суставов. Снижение веса позитивно влияет на структурные изменения в хряще и биохимические маркеры обмена хряща и кости. Рекомендуется уменьшение массы тела не менее чем на 5% за 6 месяцев или 10% за год.

**Физические упражнения.** Упражнения для укрепления силы четырехглавой мышцы бедра достоверно уменьшают боль и сопоставимы по эффективности с НПВП. При ОА тазобедренных суставов тоже требуется выполнение лечебной физкультуры, особенно силовых упражнений. В качестве ЛФК может использоваться ходьба.

**Ортопедические методы.** Рекомендовано:

- удобная обувь с хорошими амортизирующими свойствами и поддержкой стопы;
- применение эластичного надколенника, преимущественно на ранних стадиях и при отсутствии механической нестабильности коленных суставов;
- использование вальгизирующих ортезов и/или стелек с клиновидным краем 5–10 с латеральной стороны – при поражении медиальных отделов коленных суставов и варусном изменении оси сустава;
- применение ортезов с полужесткой или жесткой фиксацией при механической нестабильности коленного сустава;
- использование фиксаторов или ортезов при поражении I запястно-пястного сустава и дистальных межфаланговых суставов;
- ходьба с тростью или другими вспомогательными приспособлениями (трость должна находиться на противоположной стороне от пораженной конечности).

**Физиотерапевтические методы:**

- при ОА коленных суставов с признаками воспаления можно рекомендовать применение холодовых аппликаций;
- для уменьшения боли при ОА коленных и суставов кистей рекомендуются тепловые процедуры;
- для уменьшения симптомов при ОА коленных суставов рекомендуется чрескожная электронейростимуляция;
- китайская акупунктура;
- термальные методы.

## **Медикаментозная терапия**

### **А. Симптоматические лекарственные средства медленного действия**

1. Парацетамол показан при слабых или умеренных болях при ОА без признаков воспаления в минимальной эффективной дозе (максимальная доза 3 г/сут).
2. НПВП показаны при ОА в случае неэффективности парацетамола или SYSADOA (хондроитина сульфата; глюкозамина сульфата или диацереина), а также при наличии признаков воспаления.
3. При сильной боли в суставах лечение сразу начинают с НПВП.
4. НПВП применяют в минимальной эффективной дозе с учетом риска развития НЛР со стороны ЖКТ (назначение селективных ингибиторов ЦОГ-2 и/или рекомендован прием ИПП), печени, почек. Необходим контроль за АД и течением ХСН, ИБС на фоне приема НПВП.
5. Для подавления боли при ОА коленных суставов и суставов кистей, не контролируемой приемом парацетамола, или при нежелании пациента принимать НПВП внутрь рекомендуются трансдермальные формы НПВП, которые должны применяться в течение 2 недель с последующим перерывом.
6. Трамадол применяют в течение короткого периода для подавления сильной боли при неэффективности парацетамола или НПВП, а также невозможности назначения оптимальных доз этих лекарственных средств.

	Результаты исследований	Рекомендации
Анальгетики	Парацетамол показан при слабых или умеренных болях при ОА без признаков воспаления. В дозе 3,0 г/сут доказана безопасность применения парацетамола при ОА в течение 2 лет. Высокие дозы сопровождаются развитием осложнений со стороны ЖКТ, почек и вызывают повышение артериального давления у мужчин и женщин. Препарат не следует назначать пациентам с поражениями печени и хроническим алкоголизмом	При слабых или умеренных болях в суставах применяется парацетамол в минимальной эффективной дозе, но не выше 3,0 г/сут (максимальная разовая доза не должна превышать 350 мг). Парацетамол можно применять длительно
Нестероидные противовоспалительные препараты	<p>Применяют только в период усиления болей, для купирования болей назначаются минимальные эффективные дозы и по возможности не длительно. Пациенты должны быть детально информированы о достоинствах и недостатках НПВП, включая безрецептурные препараты. Все НПВП в эквивалентных дозах обладают сходной эффективностью, выбор НПВП определяется прежде всего его безопасностью в конкретных клинических условиях. Осложнения со стороны ЖКТ – одни из наиболее серьезных побочных эффектов НПВП. Относительный риск их возникновения варьирует у различных НПВП и дозозависим. Наименьшим риском развития желудочно-кишечного кровотечения обладают селективные ингибиторы ЦОГ2. Их следует назначать при наличии следующих факторов риска развития нежелательных явлений: возраст старше 65 лет, наличие в анамнезе язвенной болезни или желудочно-кишечного кровотечения, одновременный прием ГКС или антикоагулянтов, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний. У пациентов с ОА с факторами риска желудочно-кишечных кровотечений одновременно с НПВП необходимо рекомендовать прием ингибитора протонной помпы в полной суточной дозе. При назначении НПВП необходимо тщательно оценивать кардиоваскулярные факторы риска, учитывать возможность развития НПВП-ассоциированных энтеропатий, токсического поражения печени, почек. Необходим контроль артериального давления и течения хронической сердечной недостаточности на фоне приема НПВП. При назначении НПВП следует учитывать возможность лекарственных взаимодействий</p>	НПВП применяют в случае неэффективности парацетамола, а также при наличии признаков воспаления. При сильной боли в суставах лечение следует начинать сразу с НПВП. НПВП применяются в минимальной эффективной дозе, назначаются на максимально короткие сроки

Национальные рекомендации  
по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями

	Результаты исследований	Рекомендации
Трансдермальные (локальные) формы НПВП	Локальные НПВП оказывают достаточный анальгетический эффект при ОА коленных суставов и суставов кистей, обладают хорошей переносимостью, но должны применяться в течение 2 недель с последующим перерывом, поскольку эффективность при более длительном приеме снижается	Для уменьшения боли при ОА коленных суставов и суставов кистей, не купирующейся приемом парацетамола, или при нежелании пациента принимать НПВП внутрь рекомендуются трансдермальные (локальные) формы НПВП
Трамадол	Опиоидный анальгетик применяют в течение короткого периода (в первые дни по 50 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 200–300 мг/сут) для купирования сильной боли при условии неэффективности парацетамола или НПВП, а также невозможности назначения оптимальных доз этих ЛС	Применяют в течение короткого периода для купирования сильной боли при условии неэффективности парацетамола или НПВП, а также невозможности назначения оптимальных доз этих ЛС
Внутрисуставные глюкокортикоиды	При ОА ГКС вводят в коленные суставы для уменьшения боли и симптомов воспаления, длительность эффекта от 1 нед. до 1 мес. Рекомендуется использовать однократные инъекции метилпреднизолона (40 мг) или бетаметазона (4 мг). Не рекомендуется выполнять более 2–3 инъекций в год в один и тот же сустав	Внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГЛК) показано при ОА коленных суставов с симптомами воспаления

**Симптоматические лекарственные средства замедленного действия**

	Результаты исследований	Рекомендации
Хондроитин сульфат и глюкозамин	Препараты, содержащие хондроитин сульфат и глюкозамин, обладают умеренным анальгетическим действием и высокой безопасностью. Получены данные об их возможном структурно-модифицирующем действии (замедление сужения суставной щели) при ОА коленных суставов (хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат) и мелких суставов кистей (хондроитин сульфат). Хондроитин сульфат применяют по 500 мг 2 раза в сутки длительно. Глюкозамин сульфат назначают по 1500 мг/сут в течение 4–12 нед., курсы повторяют 2–3 раза в год	Препараты, содержащие хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат, рекомендуются при ОА для уменьшения боли, улучшения функции суставов; эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после их отмены, хорошо переносятся пациентами
Диацереин	В эксперименте показано, что механизм действия заключается в ингибировании ИЛ-1 $\beta$ . Уменьшает боль, эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после завершения лечения при ОА коленных и тазобедренных суставов. Диацереин применяют по 50 мг 1 раз в сутки, затем по 50 мг 2 раза в сутки длительно	Ингибитор интерлейкина-1 – диацереин – применяют для уменьшения боли, улучшения функции суставов и, вероятно, замедления прогрессирования ОА

**Симптоматические лекарственные средства замедленного действия**

	Результаты исследований	Рекомендации
Пиаскледин	Многочисленные исследования in vitro и in vivo показали, что НСАС повышают уровень стимуляторов тканевой продукции и оказывают хондропротективный эффект при индуцированном ОА. НСАС уменьшает боль, снижает потребность в НПВП и обладает последствием в течение нескольких месяцев после завершения лечения. Структурно-модифицирующий эффект НСАС продемонстрирован в 2 исследованиях при ОА тазобедренных суставов. Пиаскледин применяют по 300 мг 1 раз в сутки длительно	Неомыляемые соединения авокадо и сои (НСАС) – пиаскледин – применяют для уменьшения боли, улучшения функции суставов и, вероятно, замедления прогрессирования ОА
Препараты гиалуроновой кислоты	Препараты гиалуроновой кислоты уменьшают боль, улучшают функции сустава, но отмечена большая гетерогенность в оценке исходов анализируемых исследований. В настоящее время применяют низкомолекулярные (мол. масса 500–730 килодальтон) и высокомолекулярные (мол. масса 12 000 килодальтон) препараты гиалуроната. Низкомолекулярные и высокомолекулярные препараты демонстрируют одинаковые результаты, эффект длится от 60 дней до 12 месяцев. Лечение хорошо переносится, очень редко при введении боли в суставе могут усиливаться по типу псевдоподагрической атаки	Производные гиалуронана применяют для внутрисуставного введения при ОА для уменьшения боли

7. Внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) рекомендуется при ОА с синовитом: 1–2 инъекции в год.

**Б. Симптоматические лекарственные средства замедленного действия**

Лекарственные средства, содержащие хондроитин сульфат, глюкозамин или их комбинации, диацереин, обладают анальгетическим действием и высокой безопасностью. Эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после их отмены, хорошо переносятся пациентами.

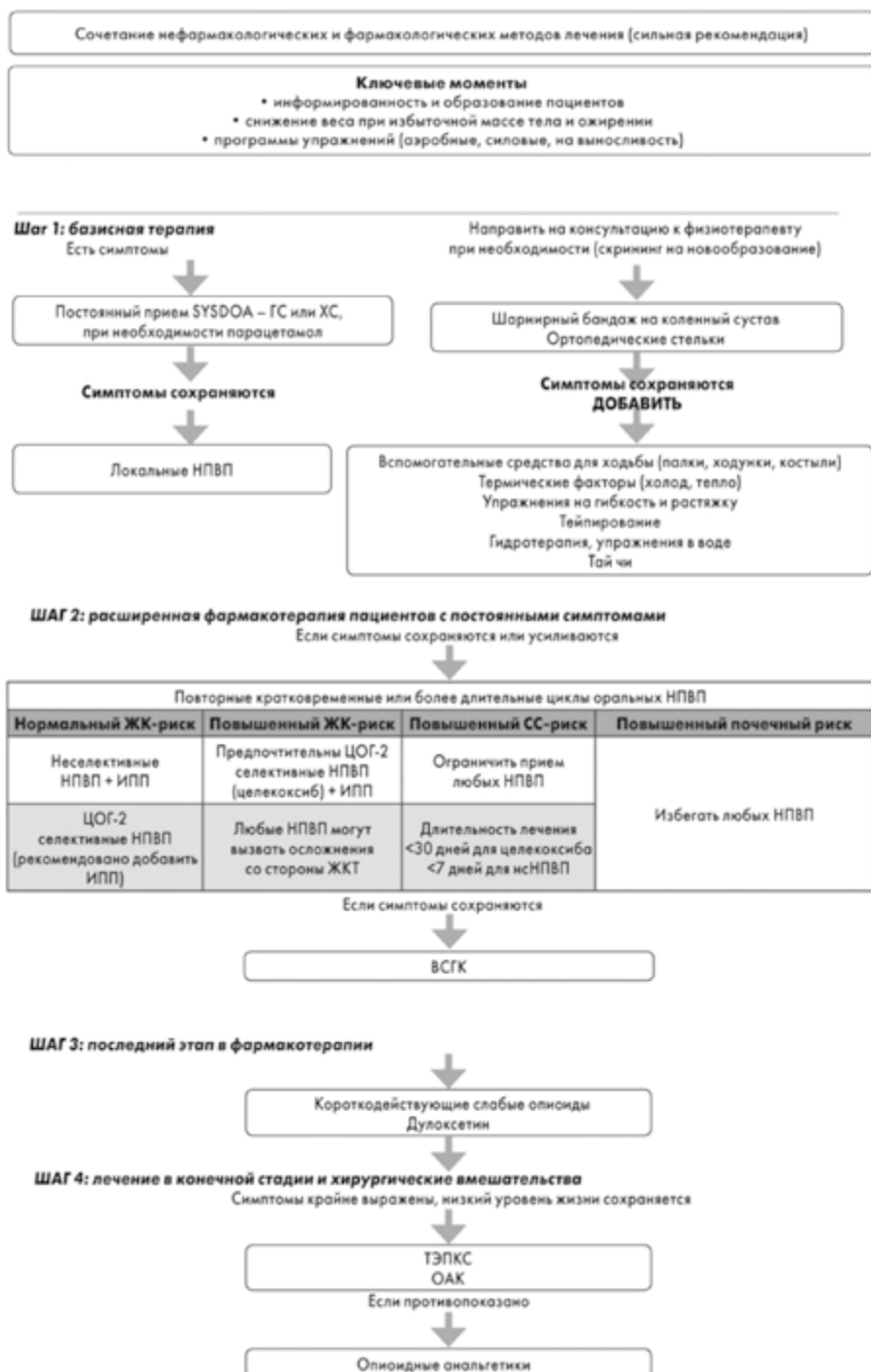
**Хирургическое лечение**

Эндопротезирование суставов показано у пациентов с ОА с выраженным болевым синдромом, не поддающимся консервативному лечению, при наличии серьезного нарушения функции сустава.

Эндопротезирование тазобедренных суставов приводит к уменьшению боли, улучшению двигательной функции и качества жизни пациента с ОА.

**Основные принципы и тактика ведения пациентов с ОА коленных суставов (ESCEO 2019)****Меры по профилактике заболевания**

1. Поддержание нормальной массы тела (индекс массы тела  $<25 \text{ кг/м}^2$ . Уменьшение массы тела на две единицы приводит к 50%-му снижению риска развития ОА коленных суставов.
2. Ограничение подъема тяжестей и движений, связанных с частым сгибанием коленных суставов, уменьшает риск развития ОА коленных суставов, а подъемов по лестнице – уменьшает риск развития ОА тазобедренных суставов.
3. Тренировка четырехглавой мышцы бедра снижает риск рентгенологических и клинических проявлений ОА коленных суставов у женщин.
4. Повреждение коленных суставов в молодом возрасте увеличивает риск возникновения ОА в более позднем периоде жизни, поэтому необходима профилактика травм, поддержание нормальной массы тела и тренировка четырехглавой мышцы бедра.
5. Коррекция нарушений биомеханики сустава – использование ортезов, супинаторов.



Примечание:  
ИПП – ингибитор протонной помпы.

### **Основные индексы и шкалы при ОА**

1. Оценка болевого синдрома по ВАШ (визуальной аналоговой шкале).
2. Индекс Lequesne включает оценку боли в покое и при ходьбе (5 вопросов), максимально проходимого расстояния (1 вопрос) и повседневной активности (4 вопроса). Балльная оценка каждого вопроса суммируется и составляет счет тяжести заболевания. Счет в пределах 1–4 классифицируется как легкий ОА, 5–7 – умеренный ОА, 8–10 – тяжелый ОА, 11–13 – очень тяжелый ОА, 14 – крайне тяжелый ОА.
3. Индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University) – опросник для самостоятельной оценки пациентом выраженности боли (в покое и при ходьбе – 5 вопросов), скованности (длительность и выраженность – 2 вопроса) и функциональной недостаточности в повседневной деятельности (17 вопросов). Оценка проводится по ВАШ в см – от 0 (нет симптомов/ограничений) до 10 (максимальная выраженность симптомов/ограничений), затем все показатели суммируются.

### **Примеры формулировки диагноза**

Первичный остеоартрит с поражением коленных суставов (слева 2 ст.; справа 3 ст.), ФНС 2.

Первичный остеоартрит с поражением дистальных и проксимальных межфаланговых суставов кистей, узелковая форма (узелки Гебердена, Бушара), ФНС 1.

Первичный генерализованный остеоартрит с поражением коленных суставов (слева 2 ст., справа 1 ст.), голеностопных суставов (слева ст. 1; справа ст. 2), дугоотростчатых суставов позвоночника, ФНС 2.

Вторичный посттравматический остеоартрит правого коленного сустава, ст. 2. ФНС 2. Состояние после менискэктомии от 12 октября 2016 г.

## АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ

Спондилоартриты представляют собой группу заболеваний, характеризующихся первично хроническим, прогрессирующим воспалительным процессом с поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений) и периферических суставов, имеющих некоторые общие этиопатогенетические и клинические признаки.

Современная концепция спондилоартритов предусматривает выделение преимущественно аксиального и преимущественно периферического вариантов заболевания.



**Рис. 1. Структура заболеваний из группы спондилоартритов**

Типичный анкилозирующий спондилит (АС), или болезнь Бехтерева – Мари – Штрюмпеля, – заболевание из группы СпА, характеризующееся хроническим прогрессирующим воспалительным поражением осевого скелета (позвоночника и крестцово-подвздошных суставов), развитием энтезопатий, а также разнообразными системными проявлениями. Диагноз АС мы имеем право выставить лишь в том случае, если у пациента выполняются модифицированные Нью-Йоркские критерии АС.

Модифицированные Нью-Йоркские критерии АС
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Ночная боль и скованность в нижней части спины не менее 3 месяцев, уменьшающаяся после физических упражнений</li><li>■ Ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскости</li><li>■ Уменьшение экскурсии грудной клетки</li><li>■ Двухсторонний сакроилеит 2–3 стадии или односторонний – 3–4 стадии</li></ul>
Для установления диагноза необходимо присутствие одного клинического критерия и Rtg-изменений Чувствительность 83%, специфичность 98%

**Рис. 2. Модифицированные Нью-Йоркские критерии для диагностики анкилозирующего спондилита**

С целью улучшения ранней диагностики аксСпА необходимо пользоваться перечнем признаков, которые должны приниматься во внимание, быть «тревожными» для врачей различных специальностей и служить поводом для направления к ревматологу. Такие признаки удачно суммированы и представлены в рекомендациях, утвержденных Международным обществом по изучению спондилоартритов, по раннему направлению к специалисту пациентов с подозрением на аксСпА терапевтами и врачами, не имеющими квалификации ревматолога [26], которые выглядят следующим образом:

Пациенты, страдающие хроническим болевым синдромом ( $\geq 3$  месяцев) в спине с наступлением боли в 45 лет, должны быть направлены к ревматологу при наличии хотя бы одного из следующих критериев:

1. Воспалительная боль в спине.

Воспалительная боль в спине должна предполагаться при наличии как минимум 4 из 5 критериев [30]:

- возраст начала  $\leq 40$  лет;
  - начало заболевания, протекающее без явных симптомов;
  - улучшение состояния при выполнении комплексов упражнений (при физической нагрузке);
  - отсутствие улучшения при неактивном образе жизни (в покое);
  - появление боли по ночам (с улучшением при пробуждении).
2. Обнаружение антигенов HLA-B27.
3. Сакроилеит на компьютерной томографии (рентгенография или магнитно-резонансная визуализация).

Магнитно-резонансная томография не является скрининговым методом обследования пациентов. Она должна быть назначена при неоднозначных трактовках результатов визуализации более простыми методами, при подозрении на аксСпА, при устойчивых или прогрессирующих клинических признаках СпА.

4. Периферические проявления (артрит, энтезит, дактилит), внесуставные проявления (псориаз, воспалительные заболевания кишечника и/или увеит).

В соответствии с определениями, используемыми для аксСпА [16]:

- Артрит – диагностируется на основании выявленного на момент обследования или убедительного упоминания в анамнезе воспаления синовиальной оболочки (синовита), характеризующегося деформацией (припухлостью) периферического сустава.
- Энтезит – диагностируется на основании выявленной на момент обследования или убедительного упоминания в анамнезе самопроизвольной боли или болезненности при пальпации в местах прикрепления сухожилий или связок к костям, например, пяточного сухожилия или подошвенной фасции к пяточной кости.
- Дактилит – диагностируется на основании выявленного на момент обследования или убедительного упоминания в анамнезе воспаления суставов пальца («осевой» артрит) и периферических тканей с изменением цвета кожных покровов («сосискообразный» палец).
- Внесуставные проявления – диагностируется на основании выявленного на момент обследования или убедительного упоминания в анамнезе псориаза, воспалительных заболеваний кишечника, переднего увеита.

5. Наличие в анамнезе случаев заболевания СпА.

Наличие в анамнезе случаев заболевания СпА означает: наличие у родственников первой степени родства (мать, отец, сестры, братья, дети) и родственников второй степени родства (дедушки и бабушки по материнской или отцовской линии, тети, дяди, племянницы и племянники) любого из перечисленных параметров: 1) анкилозирующий спондилит; 2) псориаз; 3) острый увеит; 4) реактивный артрит и 5) воспалительные заболевания кишечника.

6. Положительная реакция на НПВП.

Положительная реакция на НПВП означает отсутствие болей в спине или значительное улучшение через 24–48 часов после принятия полноценной дозы НПВП.



7. Повышение белков острой фазы воспаления.

Повышение белков острой фазы подразумевает превышение верхней границы нормы сывороточной концентрации С-реактивного белка или СОЭ.

Классификация АС подразумевает выделение следующих пунктов:

- 1) основной диагноз АС (M45);
- 2) клиническая стадия: ранняя (дорентгенологическая), развернутая (на рентгенограмме костей таза достоверный сакроилеит двусторонний 2-й стадии и выше или односторонний 3-й стадии и выше, но отсутствуют синдесмофиты), поздняя (имеются синдесмофиты);
- 3) активность болезни определяется по индексу ASDAS CRP или ASDAS СОЭ (чаще первый), а также по индексу BASDAI;

Активность	ASDAS CRP	BASDAI (по ВАШ 0–10)
Низкая	<1,3	<2
Умеренная	1,3–2,1	2–4
Высокая	2,1–3,5	4–7
Очень высокая	>3,5	>7

- 4) внеаксиальные проявления (артрит, коксит, энтезит, дактилит);
- 5) внескелетные проявления (увеит, воспалительные заболевания кишечника, псориаз, IgA-нефропатия);
- 6) дополнительная иммуногенетическая характеристика HLA-B27 (позитивный или негативный);
- 7) ФК (1–4);
- 8) осложнения (вторичный амилоидоз, остеопороз, атеросклероз, аортальный порок сердца и т. д.).

### Пример диагноза

АС, развернутая стадия, активность высокая, ASDAS CRP 3, 4, с внеаксиальными проявлениями (артрит коленных суставов), внескелетными (увеит левого глаза) проявлениями, HLA-B27-позитивный, ФК2.

### Лабораторные исследования

Специфические тесты отсутствуют, повышенный уровень СОЭ и СРБ отражает активность заболевания.

Визуализация: стандартная рентгенография таза, рентгенография КПС со спецукладкой, при небольшой длительности болезни и/или отсутствии рентгенологических признаков сакроилеита при наличии клинических проявлений – МРТ крестцово-подвздошных суставов, МРТ позвоночника.

### Рентгенологические стадии сакроилеита

- 0 (норма);
- 1-я стадия – подозрительные изменения – субхондральный остеосклероз слабовыраженный, суставная щель обычно равномерная на всем протяжении, отмечается нечеткость суставных поверхностей, изменения на ограниченных участках;
- 2-я стадия – минимальные изменения – субхондральный остеосклероз, неравномерность суставной щели, более распространенные изменения;
- 3-я стадия – умеренные – выраженный остеосклероз, участки расширения суставной щели чередуются с участками сужения, большое протяжение изменений, могут присутствовать крупные кисты в субхондральных отделах;

- 4-я стадия – выраженные изменения – субхондральный остеосклероз обычно регрессирует, полный анкилоз сустава.

MPT используется для диагностики дорентгенологических стадий, оценка активности АС.

Достоверный сакроилеит на МРТ – не менее двух участков субхондрального отека костного мозга в области КПС или по одному участку, но на двух последовательных МРТ-срезах и более.

УЗИ используется для верификации энтезитов.

Факторы неблагоприятного прогноза: начало в детском возрасте, коксит, раннее формирование кифоза в шейном отделе позвоночника, стойкий периферический артрит суставов нижних конечностей, внескелетные проявления, высокая лабораторная активность, неэффективность или плохая переносимость НПВС.

### Лечение АС

Включает следующие методы и направлено на достижение ремиссии или низкой активности заболевания.

Немедикаментозное лечение – обучение пациента (школы), регулярные физические упражнения (лечебная физкультура), физиолечение, бальнеотерапия, санаторно-курортное лечение.

Медикаментозное лечение: НПВС, анальгетики, ГК, стандартные БПВС, ГИБЛС.

Использование НПВС при АС патогенетически обосновано, высокоэффективно и не имеет альтернативы как первая линия терапии. Назначаются сразу после установления диагноза. Рекомендован постоянный прием (2–4 раза в неделю в зависимости от переносимости), уменьшение приема до минимального или отказ от приема НПВС возможно в случае ремиссии или низкой активности. Неэффективность первого НПВС является показанием к замене на другой НПВС. Дозы максимальные терапевтические. Обязательно использовать НПВС с максимально благоприятным профилем безопасности, оценивать риски их назначения, проводить мониторинг рисков (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, ФЭГДС). Обязательно – гастропротекция.

Анальгетики при АС назначаются в случае осложнений, сопровождающихся выраженным болевым синдромом (например, использование трамадола при переломе позвоночника).

ГК рекомендованы для внутрисуставного и/или периартикулярного введения при наличии артрита и/или энтезита. Системное применение ГК не рекомендовано. Пульс-терапия возможна в отдельных клинических ситуациях и имеет краткосрочный эффект.

Стандартные БПВС назначаются при наличии периферического артрита и/или энтезита. Предпочтение следует отдать сульфасалазину.

ГИБЛС (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт) применяются при неэффективности вышеперечисленных методов лечения. Возможно применение ингибиторов ФНО-альфа при высокой, рефрактерной к стандартной терапии активности АС, наличии факторов риска неблагоприятного прогноза АС, при наличии непереносимости стандартных методов терапии, заболеваний и осложнений, не позволяющих проводить стандартную терапию.

### Реабилитационные мероприятия

Включают систематическую лечебную физкультуру. Пациентам следует избегать факторов, способных вызвать обострение АС (стрессы, травмы, инфекции), следует отказаться от курения, вести здоровый образ жизни.

## НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ АРТРИТ

Артрит периферических суставов относится к числу самых частых проявлений в дебюте ревматических заболеваний, а определение его нозологической принадлежности и рациональная терапия на ранней стадии (ранний артрит) представляют сложную клиническую проблему. Ранний артрит, который часто определяют как недифференцированный артрит (НА), может быть ранней стадией ревматоидного артрита (РА), первым проявлением широкого спектра ревматических заболеваний, в течение длительного времени оставаться недифференцированным или завершаться спонтанно (так называемый самолимитирующий артрит).

Ведение пациентов с ранним артритом должно быть направлено на организацию оптимального диагностического и лечебного процесса (best care) и основываться на совместном решении пациента и ревматолога.

Достоверный диагноз пациентам с ранним артритом может быть поставлен только после тщательного клинического обследования, которое должно быть подкреплено анамнестическими данными, клиническим осмотром, необходимыми лабораторными и инструментальными методами исследования.

Наиболее часто (более чем в 50% случаев) НА эволюционирует в РА. В 15–25% случаев развивается другое ревматическое заболевание; в 10–15% случаев артрит носит хронический персистирующий характер и в 10–15% артрит носит самолимитирующий характер.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ. КОД ПО МКБ-10

Недифференцированный артрит – это воспалительное поражение одного или нескольких суставов, которое не может быть отнесено к какой-либо определенной нозологической форме, поскольку не соответствует классификационным критериям ревматоидного артрита или какого-либо другого заболевания.

### КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ НА

Недифференцированный артрит:

1. Клиническая характеристика:
  - моно;
  - олиго;
  - полиартрит.
2. Иммунологическая характеристика:
  - серопозитивный (АЦЦП+ и/или РФ+);
  - серонегативный (АЦЦП–; РФ–).
3. Инструментальная характеристика:
  - эрозивный (по данным рентгенологического исследования; МРТ);
  - неэрозивный.
4. Функциональная недостаточность суставов.

### ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления неспецифичны и характеризуются симптоматикой артрита с наличием болевого синдрома в покое с усилением в ранние утренние часы (более характерно для мелких суставов) и скованностью более 30 минут.

В практике чаще всего встречаются следующие клинические варианты НА:

- олигоартрит крупных суставов (коленные, голеностопные, плечевые, тазобедренные);
- асимметричный артрит суставов кистей;
- серонегативный по РФ олигоартрит суставов кистей;
- нестойкий полиартрит.

### **НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Общий анализ крови:
  - определение уровней гемоглобина и эритроцитов с целью выявления/отсутствия анемии;
  - в редких случаях может выявляться нормохромная, нормоцитарная (реже гипохромная) анемия, хроническое воспаление легкой степени тяжести;
  - определение уровня СОЭ (может варьировать от нормальных значений до повышенного уровня).
2. Биохимическое исследование крови:
  - определение уровней АСТ и АЛТ, креатинина, мочевины, глюкозы: выполняется на этапе постановки диагноза (проведение дифференциально-диагностического поиска); перед назначением лекарственных средств базисной терапии и при мониторинговании риска развития побочных эффектов терапии;
  - определение уровня СРБ.
3. Иммунологическое исследование крови: определение уровней АЦЦП, РФ, антинуклеарных антител (АНА).
4. Дополнительные лабораторные обследования, рекомендуемые при проведении дифференциально-диагностического поиска при наличии клинико-анамнестических данных:
  - определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови;
  - определение кристаллов мочевой кислоты в синовиальной жидкости;
  - обследование на инфекцию, передаваемую половым путем (методами ПЦР, МсСОУ в соскобах из уретры, цервикального канала, ротовой полости, синовиальной жидкости; ИФА в сыворотке крови);
  - наличие антител к кишечной группе инфекций (иерсинии);
  - определение антител к *Borrelia burgdorferi*.
5. Лабораторные обследования, рекомендуемые перед назначением фармакотерапии:
  - общий анализ крови;
  - биохимические показатели: печеночные ферменты (АСТ и АЛТ), креатинин, глюкоза;
  - маркеры вирусов гепатита В, С и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ);
  - тест на беременность (все противоревматические препараты).
6. Лабораторные исследования, рекомендуемые при применении лекарственных средств базисной терапии.

При применении лекарственных средств стандартной базисной терапии мониторинг показателей общего анализа крови, биохимического исследования крови (АЛТ, АСТ), ОАМ осуществляется еженедельно на этапе наращивания дозы лекарственного средства с последующим мониторингом показателей 1 раз в месяц.

### **ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

1. Рентгенография суставов (с учетом рентгенонегативного периода). При моноартрите рентгенографическое исследование выполняется независимо от продолжительности суставного синдрома.
2. Рентгенография легких (для исключения саркоидоза и туберкулеза).
3. При наличии показаний выполняется УЗИ, МРТ суставов.  
Оценку прогрессирования деструкции суставов с использованием рентгенографии рекомендовано проводить каждые 6–12 месяцев в течение первых 3 лет, а затем 1 раз в год.

### **МАРКЕРЫ РИСКА ПЕРСИСТЕНЦИИ АРТРИТА**

- Серопозитивность по АЦЦП/РФ.
- Наличие эрозий.
- Стойкое повышение уровней СРБ, СОЭ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РА ИЗ НА

Variables		Score
Возраст		×0.02
Женский пол		1
Локализация артрита	Small joints of hand/feet	0.5
	Symmetry	0.5
	Upper limb	1.0
	Upper&lower limb	1.5
Утренняя скованность	26–90 mm	1.0
	>90 mm	2.0
ЧБС	4–10	0.5
	>10	1.0
ЧПС	4–10	0.5
	>10	1.0
СРБ, мг/дл	5–50	0.5
	>50	1.5
РФ+		1
АЦЦП +		2

Рис. 1. Лейденовская модель определения риска развития РА из НА

Примечание:  
при наборе более 8 баллов в соответствии с Лейденовской моделью исключение других заболеваний и состояний со схожей симптоматикой.



Рис. 2. Диагностика и прогноз при раннем артрите

Примечание:  
АЦБ – антитела к цитруллинированным белкам; РФ – ревматоидный фактор.

### **ПРИМЕРЫ ФОРМУЛИРОВКИ КЛИНИЧЕСКИХ ДИАГНОЗОВ**

Недифференцированный артрит: олигоартрит, серопозитивный (АЦЦП+; РФ+), эрозивный ФНС 1.

Недифференцированный артрит: полиартрит, серонегативный, неэрозивный, ФНС 2.

### **ЛЕЧЕНИЕ**

Пациентам, имеющим факторы риска развития стойкого персистирующего артрита, следует незамедлительно назначить БПВС не позднее 3 месяцев от момента развития первых симптомов.

Метотрексат – основное лекарственное средство в лечении НА с факторами риска персистенции. Целесообразна быстрая эскалация дозы до 20–30 мг/нед.

При неэффективности или плохой переносимости таблетированной формы рассматривают назначение подкожной формы в дозе более 15 мг/нед.

НПВС должны применяться в минимальных дозах в максимально короткие сроки с учетом кардиоваскулярных и гастроэнтерологических рисков.

ГКС рекомендовано применять в минимальных дозах не более 6 месяцев.