

Российское научное медицинское общество терапевтов

Мазуров В.И., Гайдукова И.З.

**РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ —
ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

*(для специалистов первичного звена:
врач-терапевт, врач общей практики)*

методические рекомендации

Проект

2021

Сведения об авторах:

Мазуров В.И. — д-р мед. наук, проф., главный научный консультант, директор НИИ ревматологии, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ЗДН РФ, академик РАН.

Гайдукова И.З. — д-р мед. наук, доц., зам. директора НИИР, проф. кафедры терапии, ревматологии, экспертизы нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Аннотация.

Настоящие рекомендации предназначены для специалистов первичного звена здравоохранения - врачей-терапевтов, врачей общей практики, а также студентов старших курсов медицинских ВУЗов. Методические рекомендации включают основные положения по диагностике и лечению ревматоидного артрита.

Основной материал пособия представлен адаптированными разделами из современных клинических рекомендаций профильных обществ, а также действующих нормативных федеральных документов.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ДИАГНОСТИКА.....	5
КЛАССИФИКАЦИЯ	7
ЛЕЧЕНИЕ.....	11
Литература	19

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ— аланинаминотрансфераза

АСТ— аспаратаминотрансфераза

АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированому пептиду

ИЛ — интерлейкин

ГИБП — генно-инженерный биологический препарат

ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия

ГК — глюкокортикоид

ГМ-КСФ — гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

РА — ревматоидный артрит

РФ — ревматоидный фактор

сБПВП – синтетический болезнь-модифицирующий препарат

ФНО- α — фактор некроза опухоли-альфа

ACR — американская коллегия ревматологов

DAS — индекс активности ревматоидного артрита

EULAR — Европейский альянс ассоциаций ревматических болезней

HLA — человеческий лейкоцитарный антиген

JAK — янус-киназы

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим прогрессирующим эрозивным артритом и поражением различных органов и систем.

Распространенность. РА является наиболее часто встречающимся аутоиммунным заболеванием человека, поражающим 0,5–2 % взрослого населения в возрасте 35–55 лет. В РФ его распространенность в популяции составляет 0,6%.

Этиология ревматоидного артрита неизвестна. Наличие генетической предрасположенности (носительство HLA-DR4, HLA-DR1 и других антигенов) и воздействие инфекционных агентов (в том числе – вирусов Эпштейн-Барра и др.) как основные причины развития заболевания.

Патогенез заболевания до конца неизвестен. Развитие синовита как основного клинического и морфологического проявления РА характеризуется гиперплазией синовиальной мембраны, пролиферативными процессами, усилением ангиогенеза и клеточной инфильтрацией, преимущественно Т-клетками с фенотипом CD4+, а также макрофагами, В-лимфоцитами и плазматическими клетками, нейтрофилами, дендритными и тучными клетками, обладающих способностью к гиперпродукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17A, ГМ-КСФ) и аутоантител, прежде всего в синовиальной оболочке пораженных суставов.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ревматоидного артрита, как и диагностика большинства других аутоиммунных заболеваний, основывается на совокупности характерных клинических симптомов, данных лабораторных и инструментальных исследований.

Диагностические критерии ревматоидного артрита приняты американской коллегией ревматологов (ACR) в 1987г.:

1. Утренняя скованность не менее 1 часа в течение 6 недель и более;
2. Артриты трех и более суставных областей из 14 следующих: проксимальных межфаланговых суставов, пястно-фаланговых, лучезапястных, локтевых, коленных, голеностопных, плюснефаланговых суставов в течение 6 недель и более;
3. Артриты суставов кистей (лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов) в течение 6 недель и более;
4. Симметричный артрит;
5. Наличие ревматоидных узелков;
6. Выявление РФ в диагностических титрах;
7. Рентгенологические изменения, характерные для ревматоидного артрита.

Ревматоидный артрит диагностируется в том случае, если выявляются как минимум 4 критерия из 7, указанных выше, при этом первые 4 критерия должны присутствовать не менее 6 недель.

Эти критерии соответствуют, как правило, развернутой стадии ревматоидного артрита. Они были сформулированы и оценены на группе пациентов с установленным диагнозом ревматоидного артрита и не всегда могут быть полезны в диагностике ранних форм заболевания в силу недостаточной чувствительности и специфичности. Поэтому группой европейских и американских ученых разработаны критерии, которые позволяют заподозрить ревматоидный артрит уже на ранней стадии заболевания.

Критериями артрита, подозрительного для ревматоидного артрита являются:

1. Наличие более трех воспаленных суставов;
2. Положительный «тест бокового сжатия» пястно-фаланговых или плюснефаланговых суставов (положительные результаты теста отражают возникновение суставного воспаления);
3. Утренняя скованность более 30 минут.

Следует помнить, что показатели СОЭ, СРБ, РФ на ранней стадии болезни часто соответствуют норме, поэтому отрицательные результаты этих лабораторных тестов не исключают диагноз РА. Для ранней диагностики РА больше подходят классификационные критерии ACR/EULAR 2010 г.

Классификационные критерии РА ACR/EULAR 2010 г.

А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании) (0—5 баллов).

- 1 крупный сустав – 0 баллов.
- 2—10 крупных суставов – 1 балл.
- 1—3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются) – 2 балла.
- 4—10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются) – 3 балла.
- >10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав) – 5 баллов.

В. Тесты на РФ и АЦЦП (0—3 балла, требуется как минимум 1 тест).

- Отрицательны – 0 баллов.
- Слабо позитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более чем в 3 раза) – 2 балла.
- Высоко позитивны для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы) – 3 балла.

С. Острофазовые показатели (0—1 балл, требуется как минимум 1 тест).

- Нормальные значения СОЭ и СРБ – 0 баллов.
- Повышение СОЭ или уровня СРБ – 1 балл.

Д. Длительность синовита (0—1 балл).

- < 6 нед – 0 баллов.
- ≥6 нед – 1 балл.

6 и более баллов при исключении других причин артрита являются достаточными для постановки диагноза РА.

Категории суставов в критериях РА ACR/EULAR 2010 г.:

- Суставы исключения — не учитываются изменения дистальных межфаланговых суставов, I запястно-пястных суставов и I плюснефаланговых суставов.
- Крупные суставы — плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные.
- Мелкие суставы — пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, II—V плюснефаланговые, межфаланговые суставы больших пальцев кистей, лучезапястные суставы. Другие суставы — суставы, которые могут быть поражены при РА, но не включены ни в одну из перечисленных выше групп (например, височно-нижнечелюстной, акромиально-ключичный, грудино-ключичный и др.).

Дифференциальный диагноз РА проводят с системной красной волчанкой, системной склеродермией, остеоартритом, псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом, реактивным артритом, артритами, ассоциированными с воспалительными заболеваниями кишечника, микрокристаллическими артритами (подагрический артрит и пирофосфатная артропатия), инфекционными артритами, артритом Жакку, вирусными артритами, паранеопластическим синдромом и др.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация ревматоидного артрита (принята на заседании Пленума Ассоциации ревматологов России 30.09.2007 г, модифицирована ACR (2015)).

1. Основной диагноз:

- Серопозитивный ревматоидный артрит (M 05.8);
- Серонегативный ревматоидный артрит (M 06.0);
- Особые клинические формы ревматоидного артрита:
 - Синдром Фелти (M05.0);
 - Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых. (M06.1);
- Вероятный ревматоидный артрит (M05.9, M06.4, M06.9).

2. Клиническая стадия:

- Ранняя стадия: длительность болезни от времени появления симптомов до 6 месяцев или до соответствия пациента критериям РА ACR(1987);
- Развернутая стадия: длительность болезни более 6 мес при наличии типичной симптоматики ревматоидного артрита;
- Поздняя стадия: ревматоидный артрит любой длительности при наличии выраженной деструкций мелких (3-4 рентгенологическая стадия) и / или крупных суставов и / или наличии других осложнений.

3. Степень активности болезни:

- 0=ремиссия (DAS28<2,6);
- 1=низкая (2,6 < DAS28 < 3,2);
- 2=средняя (DAS 28 3,2 -5,1);
- 3=высокая (DAS28>5, 1).

4. Внеуставные (системные проявления):

1. Ревматоидные узелки;

2. Кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит);
3. Васкулит других органов;
4. Нейропатия (мононеврит, полинейропатия);
5. Плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной);
6. Сухой синдром Шегрена;
7. Поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки).

5. Инструментальная характеристика.

-Наличие или отсутствие эрозий (с использованием рентгенографии или магнитно-резонансной томографии (МРТ) или ультразвукового исследования (УЗИ)):

- Неэрозивный;
- Эрозивный.

- Рентгенологическая стадия (по Штейнбрökerу):

- 1-околосуставной остеопороз;
- 2-остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии;
- 3-признаки предыдущей стадии + множественные эрозии+ подвывихи в суставах;
- 4- признаки предыдущей стадии + костный анкилоз.

6. Дополнительная иммунологическая характеристика – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (Анти-ЦЦП антитела):

- Анти-ЦЦП-позитивный (+);
- Анти-ЦЦП- негативный (-).

7.Функциональный класс:

- I. полностью сохранены возможности самообслуживания, занятия непрофессиональной и профессиональной деятельностью;
- II. сохранены возможности самообслуживания, занятием непрофессиональной деятельностью, ограничены возможности занятием профессиональной деятельностью;
- III. сохранены возможности самообслуживания, ограничены возможности занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью;
- IV. ограничены возможности самообслуживания, занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью.

8.Осложнения:

- 1.Вторичный системный амилоидоз;
- 2.Вторичный остеоартроз;
- 3.Остеопороз (системный);
- 4.Остеонекроз;
- 5.Туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов);
- 6.Подвывих в атланта-аксиальном суставе, в том числе с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника;
7. Атеросклероз.

Комментарии к классификации ревматоидного артрита:

1.К рубрике «основной диагноз»:

Серопозитивность и серонегативность определяется по тесту на ревматоидный фактор, который проводится с использованием достоверного количественного или полуколичественного теста (латекс-тест, иммуноферментный метод, иммунонефелометрический метод).

2. К рубрике 3 «Активность болезни»:

А. В качестве базового метода оценки активности рекомендовано применять индекс DAS28.

Формула для вычисления DAS28:

$$\text{DAS28} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС}_{28}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}_{28}} + 0,701\ln\text{СОЭ} + 0,014\text{ООСЗ},$$

где ЧБС₂₈- число болезненных суставов, ЧПС₂₈- число припухших суставов из следующих 28: плечевые, локтевые, лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, коленные;

СОЭ - скорость оседания эритроцитов по методу Вестергрена;

ООСЗ - общая оценка больным состояния здоровья по 100мм визуальной аналоговой шкале.

Б. Допустимо использование других методов подсчета активности, для которых доказана хорошая сопоставимость с DAS28 (simplified Disease activity Index (SDAI) / Clinical Disease activity Index CDAI).

3. К рубрике 5 «Инструментальная характеристика»:

Развернутая характеристика рентгенологических стадий:

- I стадия.** Небольшой околосуставной остеопороз. Единичные кистовидные просветления костной ткани. Незначительное сужение суставных щелей отдельных суставов;
- II Стадия.** Умеренный (выраженный) околосуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Единичные эрозии суставных поверхностей (1-4). Небольшие деформации костей;
- III 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;
- IV стадия.** Умеренный (выраженный) околосуставной (распространенный) остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные эрозии костей и суставных поверхностей (5 и более). Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов. Единичные (множественные) костные анкилозы. Субхондральный остеосклероз. Остеофиты на краях суставных поверхностей.

4. К рубрике 7 «Функциональный класс»

- Описание характеристик для определения функционального класса:

- **Самообслуживание:** одевание, принятие пищи, уход за собой и т.д.;
- **Непрофессиональная деятельность:** элементы отдыха, досуга, занятие спортом и др. с учетом пола и возраста;

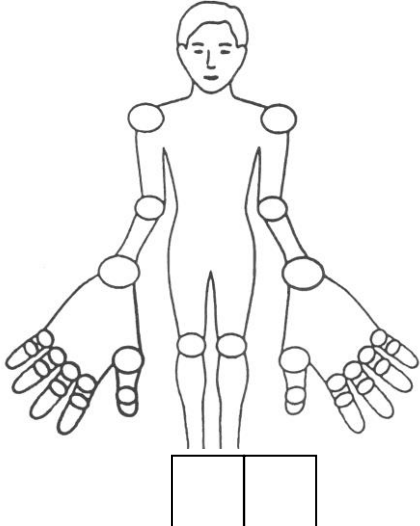
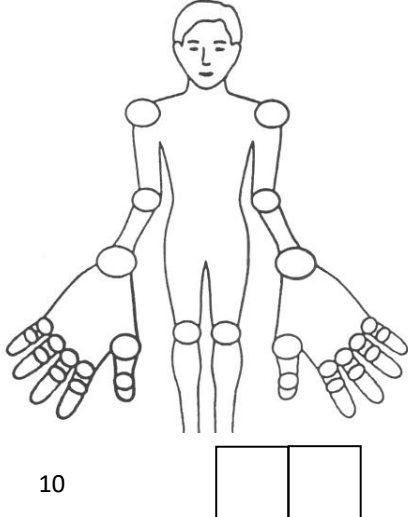
- **Профессиональная деятельность:** работа, учеба, ведение домашнего хозяйства (для домработников).

Примеры формулировки клинических диагнозов:

- Серопозитивный ревматоидный артрит (M05.8), анти-ЦЦП (-) развернутая стадия, активность II (DAS28 2,8), эрозивный (рентгенологическая стадия II), с системными проявлениями (ревматоидные узелки), ФК II;
- Серонегативный ревматоидный артрит (M 06.0), ранняя стадия, активность III (DAS28 5,4), неэрозивный (рентгенологическая стадия I), анти-ЦЦП(+), ФК I;
- Вероятный серонегативный ревматоидный артрит (M 06.9), ранняя стадия, активность II, неэрозивный (рентгенологическая стадия I) анти-ЦЦП(+), ФК I;
- Серопозитивный ревматоидный артрит (M 05.8), поздняя стадия, активность II с системными проявлениями (ревматоидные узелки, дигитальный артериит), эрозивный (рентгенологическая стадия III), анти-ЦЦП не исследованы, ФК III.
Осложнения. Синдром карпального канала справа, вторичный амилоидоз с поражением почек (ХБП ШС4А).

Инструментальная диагностика ревматоидного артрита проводится с использованием 3-х методов: рентгенографии кистей и стоп, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ), что дает возможность выявления эрозирования на ранних стадиях ревматоидного артрита. Именно наличие эрозивного артрита является одним из важнейших факторов неблагоприятного прогноза при ревматоидном артрите и показанием для выбора более активной схемы лечения.

Лабораторная диагностика. Анти-ЦЦП, как и РФ, являются важным фактором персистенции воспаления и, следовательно, важным прогностическим фактором, который может быть полезен в выборе терапии. Увеличение титров и РФ и анти - ЦЦП позволяет диагностировать РА с более высокой чувствительностью и специфичностью, чем увеличение уровня каждого из этих показателей в отдельности. Анти – ЦЦП - антитела – более специфичный маркер РА, чем уровень РФ. Их определение позволяет проводить дифференциальную диагностику, а также прогнозировать риск развития деструкции суставов у пациентов с ранним РА.

<p>Болезненные суставы</p> 	<p>Индекс DAS 28</p> <p>Припухшие суставы</p> 				
<table border="1" style="width: 100px; height: 30px; margin: 0 auto;"> <tr> <td style="width: 50px;"></td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> </table>			<p>10</p> <table border="1" style="width: 100px; height: 30px; margin: 0 auto;"> <tr> <td style="width: 50px;"></td> <td style="width: 50px;"></td> </tr> </table>		

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) _____ мм/час **DAS 28** _____

Интерпретация индекса

Критерии ответа и ремиссии

Определение		DAS 28	Улучшение по DAS 28		
Ремиссия	< 2,6		Текущее значение DAS 28 > 1,2	0,6 – 1,2	< 0,6
Низкая активность	< 3,2		< 3,2	Хороший ответ	Умеренный ответ
Умеренная активность	3,2 – 5,1		3,2 – 5,1	Умеренный ответ	Умеренный ответ
Высокая активность	> 5,1		> 5,1	Умеренный ответ	Нет ответа
					Нет ответа

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение РА (адаптировано на основании Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ревматоидного артрита (2016), рекомендаций EULAR (2016), ACR (2015)).

Общие рекомендации

- Основная цель фармакотерапии РА — достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания (А), а также снижение риска коморбидных заболеваний (С), а также подавление суставной и внесуставной симптоматики; предотвращение деструкции, деформации суставов и связанной с ними потери функции; улучшение (сохранение) качества жизни; увеличение продолжительности жизни до популяционного уровня.
- Лечение пациентов с РА должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения — врачами общей практики при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей при необходимости (ортопеды, физиотерапевты, кардиологи, невропатологи, психологи и др.).
- Лечение РА основывается на тесном взаимодействии врача и пациента (С).
- Комплексное лечение ревматоидного артрита включает в себя:
 - Нефармакологические методы: лечебно-физкультурные комплексы (ЛФК), трудотерапия, физиотерапия, психотерапия и др.;
 - Лекарственная терапия;
 - Ортопедическое и хирургическое лечение.
- Принятие врачебных решений производится на основании регулярного мониторинга активности болезни, эффективности и безопасности лечения ревматоидного артрита и коморбидных состояний. Мониторинг активности болезни должен выполняться врачом с интервалом не меньшим, чем один раз в 1-3 мес до

развития ремиссии. После достижения ремиссии или низкой активности заболевания мониторинг выполняется не реже 1 раза в 6-12 мес.

6. Структурные и воспалительные изменения опорно-двигательного аппарата и других органов и систем (при их вовлечении), при необходимости, должны оцениваться с применением методов визуализации (рентгенография, компьютерная рентгеновская томография, ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и др.) 1 раз в 6-12 мес до стабилизации процесса. Рентгенограммы кистей и стоп желательно выполнять каждые 6-12 месяцев в течение первых нескольких лет болезни.

Немедикаментозное лечение ревматоидного артрита.

1. Коррекция образа жизни. Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.), отказаться от курения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела (С).

2. Нефармакологические вмешательства (лечебная физкультура, трудотерапия, физиотерапия) могут использоваться в дополнение к лекарственной терапии (С).

Медикаментозное лечение ревматоидного артрита

Медикаментозное лечение осуществляется по следующим направлениям:

I. Болезнь-модифицирующее лечение (направлено на разрешение воспаления и предотвращение рецидивов заболевания):

А. Синтетические болезнь-модифицирующие препараты (сБВПВ):

- Традиционные сБВПВ (метотрексат, сульфасалазин, лефлюномид, плаквенил);
- Ингибиторы янус-киназ (так называемые «малые молекулы» — тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб);

Б. Биологические БВПВ:

- Ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО- α) и их рецепторов: инфликсимаб, голимумаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол.
- Анти-В-клеточные препараты (ритуксимаб).
- Ингибиторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт).
- Ингибиторы интерлейкинов (ИЛ) и их рецепторов: ингибиторы ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб).

II. Противовоспалительная терапия: нестероидные противовоспалительные средства (НПВП) и / или глюкокортикоиды (ГК).

III. Анальгетическая терапия.

I. Терапия БВПВ должна проводиться всем без исключения пациентам с РА и назначаться как можно раньше от момента развития симптомов болезни. В процессе лечения следует тщательно контролировать эффективность терапии (каждые 3 месяца), «подбирать» схему лечения в зависимости от активности заболевания; действие БВПВ на прогрессирование деструкции суставов следует оценивать каждые 6-12 месяцев при раннем РА и каждые 12 месяцев при развернутом РА и принимать во внимание при выборе терапии, независимо от ее клинической эффективности. При выборе терапии БВПВ и ГИБП необходимо учитывать длительность заболевания (< 6

мес – очень ранняя стадия, от 6 до 12 мес. – ранняя стадия, более 1 года – развернутая стадия и более 2 лет – поздняя стадия) и наличие факторов неблагоприятного прогноза (большое число пораженных суставов, положительные результаты определения РФ и АЦЦП, повышение СОЭ и СРБ, быстрое формирование костных эрозий) и системных проявлений РА (ревматоидные узелки, васкулит, анемия, поражение сердечно-сосудистой системы, легких, почек, синдром Фелти и др.).

Лечение сБПВП. Метотрексат (МТ) – препарат «первой линии» лечения РА с доказанной эффективностью и безопасностью. У пациентов, впервые начавших лечение МТ, соотношение эффективности/безопасность/стоимость в пользу монотерапии МТ по сравнению с комбинированной терапией МТ и другими стандартными БПВП и монотерапией ГИБП. При наличии противопоказаний (или плохой переносимости) для назначения МТ, следует назначить лефлуномид, сульфасалазин.

Перед назначением сБПВП следует оценить факторы риска нежелательных реакций (НР), исследовать лабораторные параметры безопасности: общий анализ крови (ОАК), альбумины, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), билирубин, мочевины, креатинин (с расчетом скорости клубочковой фильтрации), общий анализ мочи (ОАМ), липидный спектр крови, измерить артериальное давление и оценить состояние слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (эзофагофиброгастроуденоскопия – ЭФГДС), выполнить тест на беременность (по показаниям), исследовать маркеры вирусных инфекций по показаниям (вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатиты В/С), провести рентгенологическое исследование грудной клетки. Следует проинформировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НР.

Лечение МТ следует начинать с дозы 10-15 мг/неделю с увеличением по 5 мг каждые 2-4 недели до 25 мг в неделю в зависимости от эффективности и переносимости. При увеличении дозы МТ более 15 мг в неделю следует перейти на парентеральное введение препарата (1 раз в неделю). На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5 мг фолиевой кислоты в неделю (по 1 мг ежедневно, кроме дня введения МТ). В дебюте лечения или при увеличении дозы МТ, определение АЛТ/АСТ, креатинина, общий анализ крови необходимо проводить каждые 1-1,5 месяца до достижения стабильной дозы МТ, затем – каждые 3 месяца. Клиническую оценку НР и факторов риска следует проводить во время каждого визита пациента. Лечение МТ следует прервать при повышении концентрации АЛТ/АСТ в 3 и более раз относительно верхней границы нормы (ВГН); возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации измененных показателей. При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ выше 3 и более раз верхних границ нормальных значений, следует отменить МТ и перевести пациента на другие базисные противовоспалительные препараты (лефлуномид, сульфасалазин и плаквенил).

У пациентов с ранним РА, не имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза (полиартрит, высокие значения СОЭ и/или С-реактивного белка, высокие уровни РФ и/или АЦЦП, быстрое появление или увеличение числа эрозий), высокую активность заболевания, а также резистентных к монотерапии МТ, целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП – сульфасалазином (2-3 г/ сутки) и плаквенилом (200-400 мг в сутки) – так называемая трехкомпонентная

сБПВП терапия. Комбинированная терапия МТ и ЛЕФ не имеет преимуществ перед комбинированной терапией МТ и другими стандартными БПВП. Комбинированная терапия МТ и ЛЕФ следует проводить с осторожностью из-за высокого риска развития НР (гастроэнтерологические и печеночные).

Пациентам с ранним РА, имеющим факторы риска неблагоприятного прогноза (полиартрит, высокие значения СОЭ и/или С-реактивного белка, высокие концентрации РФ и/или АЦЦП, быстрое появление или увеличение числа эрозий), высокую активность заболевания, и резистентных к монотерапии МТ или другими сБПВП, применявшихся в адекватных дозах в течение 12 недель, целесообразно назначение ГИБП, к которым относятся ингибиторы ФНО- α (инflixимаб – ИНФ, адалимумаб – АДА, этанерцепт – ЭТЦ, цертолизумаба пегол – ЦТЗ, голимумаб – ГЛМ), анти-В клеточный препарат – ритуксимаб (в период пандемии COVID-19 применение целесообразно только по жизненным показаниям в связи с высоким риском инфицирования за счет длительного иммуносупрессивного действия препарата в течение 6 месяцев), блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов – абатацепт (АБЦ), блокаторы рецепторов интерлейкина 6 – тоцилизумаб (ТЦЗ), сарилумаб (САР), левилимаб (ЛЕВ), а также блокатор ИЛ-6 – олокизумаб (ОЛОК).

Препаратами выбора являются ингибиторы ФНО- α , которые обладают сходной эффективностью и токсичностью.

Для увеличения эффективности терапии и снижения иммуногенности ряда препаратов, ГИБП целесообразно сочетать с применением МТ. У пациентов с непереносимостью МТ возможно проведение монотерапии ингибиторами ФНО- α (АДА, ЭТЦ, ЦЗП), блокатором рецептора ИЛ-6 или самого ИЛ-6 (ТЦЗ, САР, ЛЕВ или ОЛОК), а также комбинированной терапии ГИБП в сочетании с другими стандартными БПВП. Лечение ГИБП проводится только после обследования пациента на наличие латентного или активного туберкулеза (рентгенография легких в 2х проекциях или (предпочтительно) компьютерная томография легких, диаскин-тест/квантифероновый тест/Т-Spot.Tb). Лечение можно начинать только при отсутствии активного туберкулеза легких или адекватной терапии латентного туберкулеза (при условии разрешения фтизиатра на лечение).

При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНО- α целесообразно назначение ГИБП с другими механизмами действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ, САР, ЛЕВ, ОЛОК) или другого ингибитора ФНО- α или МТ (у пациентов, не получавших МТ). При недостаточной эффективности 2-х ингибиторов ФНО- α следует назначить ГИБП с другими механизмами действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ, САР, ЛЕВ, ОЛОК).

У пациентов, резистентных к стандартным БПВП, в качестве первого ГИБП возможно назначение АБЦ, ТЦЗ, САР, ЛЕВ или РТМ (назначение РТМ ограничено в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции), которые не отличаются по эффективности и безопасности от ингибиторов ФНО- α .

РТМ целесообразно назначать пациентам РА (по жизненным показаниям), серопозитивным по РФ и/или АЦЦП, имеющим значимые внесуставные проявления РА или сочетание с другими аутоиммунными нарушениями, либо имеющими противопоказания для назначения ингибиторов ФНО- α . Для индукции и поддержания эффекта необходимо проведение повторных курсов РТМ через 6 месяцев после предыдущего курса (каждый курс по 2 инфузии по 1000 мг в/в капельно с интервалом в

14 дней между инфузиями согласно инструкции или 4 инфузии по 500 мг с интервалом в неделю).

иИЛ-6 целесообразно назначать при высокой активности РА у пациентов с высокими уровнями острофазовых показателей (СРБ, фибриноген), РФ и АЦП, общими симптомами (лихорадка, похудание, анемия), наличием поражения почек (в том числе – амилоидоз), быстро прогрессирующими структурными изменениями.

У пациентов, резистентных к АБЦ, ТЦЗ, САР, ЛЕВ возможны следующие терапевтические решения: назначение любого ранее не применявшегося ГИБП или БПВП, а также применение ингибиторов янус-киназ.

Единственным БПВП, который в настоящий момент разрешен к применению у беременных является цертолизумаба пэгол, при условии, что польза для матери превышает риск.

Ингибиторы янус-киназ – тофацитиниб, упадацитиниб, барицитиниб могут назначаться при неэффективности или непереносимости сБПВП и / или ГИБП внутрь, как в виде монотерапии, так и в сочетании с МТ. Препараты предпочтительны у пациентов с высокой активностью РА, при наличии системных проявлений РА или сложностью в применении инъекционных форм.

II. Противовоспалительная терапия. Противовоспалительная терапия с применением НПВП или ГК проводится с целью разрешения воспаления в дебюте или при обострении РА. Уменьшение воспаления способствуют замедлению развития деструктивных изменений суставов и улучшению качества жизни пациентов. Следует понимать, что противовоспалительный эффект не имеет самостоятельного болезньюмодифицирующего значения при РА, но, дополняя болезньюмодифицирующее лечение, улучшает прогноз пациента. Применение НПВП и ГК при РА ограничено временем наличия объективных признаков воспаления суставов. Вне активности артрита назначение противовоспалительной терапии не показано. Для профилактики развития нежелательных явлений НПВП и ГК следует применять их в минимально **эффективных** дозах, учитывая исходный риск развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек, системы свертывания крови и кожи, выбирая наиболее безопасное НПВП в каждом конкретном случае. Следует проводить профилактику развития нежелательных явлений путем коррекции модифицируемых фактором риска их развития (эрадикация *Helicobacter pylori*, отказ от курения, нормализация артериального давления и др.), а также лекарственной профилактики осложнений лечения (применение гастропротекторов, гипотензивной терапии и др. медикаментозных средств, при необходимости).

ГК (низкие/средние дозы) рекомендуются для купирования обострения (впервые возникшего или рецидива) при неэффективности НПВП (эффективность НПВП оценивают в течение 7-14 дней). При РА применяются различные как неселективные ингибиторы циклооксигеназы 1 и 2 (диклофенак натрия, ибупрофен, кетопрофен и др.), так и частичные (мелоксикам, нимесулид) или селективные ингибиторы ЦОГ 2 – (целекоксиб, эторикоксиб). При наличии у больного факторов риска гастропатии лечение следует начинать с ЦОГ-2-селективных НПВП, при необходимости – назначать ингибиторы протонной помпы. Разрешены к применению препараты с самостоятельной гастропротективной активностью – амтолметин гуацил. При высоком сердечно-сосудистом риске высокую безопасность показали напроксен, целекоксиб,

также обсуждаются нимесулиды, мелоксикамы. Следует помнить о невозможности одновременного применения ацетилсалициловой кислоты в низких дезагрегантных дозах и ибупрофена.

Средние и высокие дозы ГК (15 мг и более в пересчете на преднизолон) применяют для лечения тяжелых системных проявлений РА (синдром Фелти, синдром Стилла у взрослых). Курс лечения обычно составляет 4-6 недель (до подавления симптомов), а затем больного постепенно переводят на лечение низкими дозами ГК.

При наличии моно – или олигоартикулярного поражения при обострении РА возможно применение **внутрисуставных инъекций ГК** (бетаметазона дипропионат, триамцинолон и др.).

Определение общего анализа крови (ОАК), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, мочевины, креатинина (с расчетом скорости клубочковой фильтрации), ОАМ, артериального давления и состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (эзофагофиброгастроуденоскопия – ЭФГДС) перед началом терапии и после назначения НПВП или ГК на 2 и более недели обязательны.

III. **Анальгетики** применяются при наличии неэффективности / непереносимости противовоспалительных препаратов до достижения эффекта болезнь-модифицирующих препаратов или до выполнения оперативного вмешательства (на поздних стадиях болезни).

При достижении стойкой ремиссии продолжительностью не менее 6 месяцев может быть рекомендована постепенная отмена НПВП и затем ГК (с соблюдением существующих рекомендаций по титрованию дозы). После отмены ГК и НПВП возможно постепенная контролируемая редукция болезнь-модифицирующей терапии. Полная отмена лечения нежелательна.

Общая характеристика базисных болезнь-модифицирующих препаратов представлена в таблице №1.

Таблица №1

Общая характеристика базисных болезнь-модифицирующих препаратов*

Препарат	Особенности приема, дозы.
Метотрексат	По 10-25 мг в неделю в сочетании с фолиевой кислотой по 1-5 мг в сутки, подкожно или внутрь (фолиевая кислота применяется в дни, когда не применяется метотрексат).
Лефлуномид	Внутрь 20 мг в сутки.
Гидроксихлорохин	По 400 мг в сутки (6 мг/кг в сутки) внутрь в один прием после еды.
Сульфасалазин	По 0,5 г/сутки внутрь с последующим увеличением дозы до 2-3 г в сутки, разделенных на 2 приема после еды.
Инфликсимаб	Разовая доза 3 мг/кг, затем повторно в той же дозе через 2 и 6 недель, затем – каждые 8 недель.
Адалимумаб	По 40 мг 1 раз в 2 недели подкожно.
Голимумаб	По 50 мг 1 раз в 4 недели подкожно.
Этанерцепт	По 25-50 мг 1 раз в неделю подкожно.
Цертолизумаба пэгол	Подкожно, по 200 мг 2 раза в сутки в первый день, на второй

	и четвертой неделе лечения. Затем по 200 мг один раз в 2 недели или по 400 мг один раз в 4 недели.
Ритуксимаб	2 инфузии по 1000 мг с промежутком 14 дней или 4 инфузии по 500 мг 1 раз в неделю в/в капельно с применением инфузомата (курс повторяют 1 раз в 6 мес).
Абатацепт	По 500-1000 мг в/в (дозы корректируются в соответствии с массой тела пациента)
Тоцилизумаб	внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в 4 недели (не более 800 мг для пациентов с массой тела, превышающей 100,0 кг)
Сарилумаб	По 200 мг или 150 мг подкожно 1 раз в 2 недели
Олоклизумаб	По 64 мг 1 раз каждые 4 недели или 1 раз каждые 2 недели подкожно
Левелимаб	По 162 мг подкожно 1 раз в неделю
Тофацитиниб	Внутрь по 5 или 10 мг 2 раза в сутки (доза 20 мг в сутки назначается коротким курсом и только лицам, не имеющим высокий сердечно-сосудистый риск и без риска тромбозов)
Барицитиниб	Внутрь по 4 мг в сутки
Упадацитиниб	Внутрь по 15 мг в сутки

*Назначение препаратов производит врач, имеющий соответствующих сертификат, после ознакомления и в строгом соответствии с инструкцией к применению лекарственного средства, одобренной Министерством Здравоохранения РФ.

Ортопедическое и хирургическое лечение.

Пациенты нуждаются в ортопедической коррекции с целью предотвращения формирования деформаций опорно-двигательного аппарата и с целью коррекции уже возникших изменений. В этой связи консультация ортопедом пациента возможна на всех стадиях заболевания. Наиболее востребованными являются лечение положением с применением ортезов, фиксирующих повязок, кинезиотейпов и др. Из хирургических методов лечения наиболее часто применяется эндопротезирование суставов.

Наличие коморбидных состояний, а также поражения внутренних органов вследствие осложнений ревматоидного артрита требует привлечения для лечения специалистов других специальностей (кардиолог, пульмонолог, нефролог и др.).

ПРОГНОЗ

При ревматоидном артрите для трудовой деятельности прогноз благоприятен у пациентов, начавших адекватное лечение на ранней стадии болезни.

У пациентов, начавших лечение в развернутой и поздней стадиях РА, а также при наличии структурных изменений опорно-двигательного аппарата и / или осложнений прогноз для трудовой деятельности хуже – меньше вероятность достижения ремиссии, сохранения качества жизни и трудоспособности.

Продолжительность жизни у пациентов ревматоидным артритом ниже популяционной. Основной причиной смерти у больных РА являются сердечно-сосудистая патология, онкологические заболевания и инфекции. Вместе с тем работы последних лет

показывают наличие сопоставимых с популяционными значениями рисков у больных РА, получающих своевременную терапию и достигших ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ревматоидного артрита. 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250_2 /ссылка 01.11.2021.
2. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4261-6.
3. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л., Karateyev D.E., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 - шаг вперед к ранней диагностике. Научно-практическая ревматология. 2011;49(1):10-15. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-861><https://mzur.ru/>.
4. Авдеева А.С., Рубцов Ю.П., Попкова Т.В., Дыйканов Д.Т., Алексанкин А.П., Насонов Е.Л. Особенности фенотипа Т-регуляторных клеток при ранней и развернутой стадиях ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):423-428. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-423-428>.
5. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6. Review
6. Combe B, Landewe R, Daien, CI et al. (20 more authors) (2017) 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76 (6). pp. 948-959. ISSN 0003-4967.
7. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
8. Burmester G, Lanan A, Biasucci L, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):818-22. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.128660>. Epub 2010 Sep 10.
9. Jackie L Nam, Kaoru Takase-Minegishi, Sofia Ramiro, Katerina Chatzidionysiou, Josef S Smolen, Désirée van der Heijde, Johannes W Bijlsma, Gerd R Burmester, Maxime Dougados, Marieke Scholte-Voshaar, Ronald van Vollenhoven, Robert Landewé. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.
10. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, Kvien TK, Dougados M, Radner H, Atzeni F, Primdahl J, Södergren A, Wallberg Jonsson S, van Rompay J, Zabalán C, Pedersen TR, Jacobsson L, de Vlam K, Gonzalez-Gay MA, Semb AG, Kitis GD, Smulders YM, Szekanecz Z, Sattar N, Symmons DP, Nurmohamed MT. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775. Epub 2016 Oct 3
11. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD008872. doi: 10.1002/14651858.CD008872.pub2.
12. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, Landewé RB, van der Heijde D, Aletaha D. Radner H, Ramiro S, Buchbinder R, Landewé RB, van der Heijde D, Aletaha D. Pain management for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and other spondylarthritis) and gastrointestinal or liver comorbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD008951. doi: 10.1002/14651858.CD008951.pub2.
13. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3).