

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., проф. Демко И.В.
Руководитель: и.о. зав.отдл. Зубкова О.В.

Реферат: Ревматоидный артрит.

*Реферат написан
в полном объеме, на
современном уровне
5 (отлично) Ж*

Выполнила: врач-ординатор терапевт
Рыжова И.В.
Отделение нефрологии: 01.11.17-31.12.17г

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. Распространённость РА среди взрослого населения составляет 0,5–2% (у женщин 65 лет около 5%). Соотношение женщин к мужчинам — 2–3:1. Поражаются все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста. Пик начала заболевания — 40–55 лет. Скрининг не проводится. Для РА характерно разнообразие вариантов начала заболевания. В большинстве случаев заболевание начинается с полиартрита, реже с моно-и олигоартрита, иногда проявления артрита могут быть выражены умеренно, а преобладают артралгии, утренняя скованность в суставах, ухудшение общего состояния, слабость, похудание, субфебрильная температура, лимфаденопатия, которые могут предшествовать клинически выраженному поражению суставов.

Среди пациентов с впервые возникшим воспалительным заболеванием суставов выделяют:

- Очень ранний РА - состояние с длительностью симптоматики 3-6 месяцев (потенциально обратимое состояние)
- Ранний РА, или «ранний установившийся РА» — первые 1-2 года болезни (когда можно определить первые признаки прогрессирования болезни, такие как наличие или отсутствие типичного эрозивного процесса в суставах)
- Недифференцированный артрит (в настоящее время применяется термин «недифференцированный периферический артрит» - НПА) — воспалительное поражение одного или суставов, которое не может быть отнесено (на данный момент) к какой-либо определенной нозологической форме, то есть не соответствующее классификационным критериям РА или какого-либо другого заболевания. Около 1/3 больных НПА развивают РА в течение 1 года наблюдения. При наличии классической клинической картины, особенно при типичном поражении кисти, диагноз РА не представляет затруднений.

Проблемы ранней диагностики РА состоят в следующем:

— классическая клиническая картина наблюдается, как правило, у пациентов с длительно текущим РА, а в начале болезни целый ряд типичных клинических (например, ульнарная девиация пальцев кисти и ревматоидные узелки), иммунологических (ревматоидный фактор) и рентгенологических (костные эрозии) симптомов могут отсутствовать;

— для дебюта РА характерна выраженная гетерогенность симптоматики;

— при РА нет по-настоящему патогномоничных симптомов;

Наиболее сложна в диагностическом плане группа больных с НПА, поскольку эти пациенты для верификации диагноза требуют динамического наблюдения и повторных обследований. Исходя из клинической практики, все пациенты с РА и подозрением на РА подразделяются на следующие диагностические группы (в скобках указаны соответствующие коды МКБ10):

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

В связи с тем, что диагноз РА должен быть верифицирован специалистом-ревматологом, ключевым фактором при ранней диагностике является как можно более раннее направление больного к ревматологу. Для врачей общей практики рекомендуется применение Критериев клинического подозрения на РА EULAR с целью отбора пациентов на консультацию ревматолога (в модификации):

- достоверно определяемая при осмотре припухлость хотя бы одного периферического сустава
- положительный симптом «сжатия» кистей и/или стоп
- утренняя скованность длительностью 30 минут и более.

Диагностические критерии и дифференциальная диагностика РА

Для верификации диагноза рекомендуется применение Классификационных критериев ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 г. (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Rheumatoid arthritis classification criteria).

Для того чтобы поставить диагноз РА по новым критериям, врач должен выполнить три условия.

- определить наличие у больного хотя бы одного припухшего сустава по данным физикального осмотра.
- исключить другие заболевания, которые могут сопровождаться воспалительными изменениями суставов.
- набрать **как минимум 6 баллов** из 10 возможных по 4 позициям, описывающим особенности

картины болезни у данного пациента (таблица 1).

Таблица 1. Классификационные критерии RA ACR/EULAR 2010г.

	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. Тесты на РФ и АЦЦП (0-3 балла, требуется как минимум 1 тест)	
-Отрицательны	0
- Слабо позитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более, чем в 3 раза)	2
- Высоко позитивны для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы)	3
С. Острофазовые показатели (0-1 балл, требуется как минимум 1 тест)	
- Нормальные значения СОЭ и СРБ	0
- Повышение СОЭ или СРБ	1
Д. Длительность синовита (0-1 балл)	
< 6 недель	0
≥6 недель	1

РФ – ревматоидный фактор

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

Основное место занимает характеристика поражения суставов. Она основана на определении числа воспаленных суставов. При этом, в отличие от классификационных критериев ACR 1987г., в качестве признаков, позволяющих зафиксировать наличие синовита, учитывается не только припухлость сустава, но и его болезненность при объективном исследовании. Оценка статуса больного в рамках новых критериев основана на выделении 4 категорий суставов (таблица 2).

Таблица 2. Категории суставов в критериях RA ACR/EULAR 2010г.

Суставы исключения:
- Не учитываются изменения дистальных межфаланговых суставов, первых запястно-пястных суставов и первых плюснефаланговых суставов
Крупные суставы:
- Плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные
Мелкие суставы:
- Пястнофаланговые, проксимальные межфаланговые, 2-5 плюснефаланговые, межфаланговые суставы больших пальцев кистей, лучезапястное 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, грудинно-ключичный и др.)

Особо выделяются три категории больные, которые не соответствуют критериям на момент осмотра, но которым, тем не менее, может быть установлен достоверный диагноз РА.

1. Больные, у которых имеются типичные для РА эрозии на рентгенограммах. Характерное для РА эрозивного поражения хорошо описано в множестве монографий, атласов и руководств, тем не менее однозначного определения «типичной для РА эрозии» до сих пор отсутствует. Поэтому для достоверной диагностики может потребоваться значительный личный опыт ревматолога и рентгенолога.

2. Больные со значительной давностью РА, которые ранее соответствовали диагностическим критериям этого заболевания.

3. Больные с ранней стадией РА, которые не соответствуют критериям на момент исходного осмотра, но начинают соответствовать им по мере развития заболевания в ходе последующего наблюдения.

При недостаточном количестве баллов для диагноза РА оценка может проводиться повторно и кумулятивно (то есть с учетом всех изменений, выявленных за период наблюдения).

Отдельной категорией являются пациенты с НПА, которые длительное время могут не соответствовать критериям РА (или какой-либо другой конкретной нозологической формы). В этом случае необходимо оценить прогноз в плане развития РА или другой патологии. Главным фактором неблагоприятного прогноза в отношении развития РА является обнаружение у пациента антицитруллиновых антител (в первую очередь антител к циклическому цитруллинированному пептиду – АЦЦП).

Инструментальная диагностика при РА

Инструментальные методы исследования не входят в критерии диагноза РА, но широко применяются со следующими целями:

- выявление ранних структурных повреждений, которые позволяют уточнить диагноз в случаях, когда критериальная оценка не дает однозначных результатов
- верификация диагноза РА на поздней стадии болезни, когда активность воспалительного процесса может самопроизвольно снизиться и преобладают явления костно-хрящевой деструкции
- оценка темпов прогрессирования структурных повреждений с прогностическими целями
- мониторинг ответа на терапию
- верификация структурных нарушений перед ортопедо-хирургическим лечением и ортезированием

Рентгенография суставов.

Для подтверждения диагноза, установления стадии и оценки прогрессирования деструкции суставов при РА необходимы обзорные рентгенограммы кистей и дистальных отделов стоп (ДОС). Обзорные рентгенограммы кистей и ДОС рекомендуется проводить при первичном обследовании и затем ежегодно всем больным РА. Пациентам в поздней стадии РА (см. раздел 2.5), имеющим 3 и 4 стадии по Штейнброкеру⁷, повторная рентгенография кистей и ДОС проводится реже, частота определяется конкретной клинической ситуацией.

Для РА характерным является множественность и симметричность поражения мелких суставов кистей и ДОС.

Начальные проявления заболевания необходимо искать в типичных для РА суставах:

1. Ранние рентгенологические симптомы 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.
2. 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
3. При более выраженных рентгенологических стадиях РА (3 и 4 стадии по Штейнброкеру) изменения могут обнаруживаться в дистальных межфаланговых суставах кистей и проксимальных межфаланговых суставах стоп.
4. РА не начинается с поражения дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп; проксимальных межфаланговых суставов стоп
5. Костные анкилозы при РА выявляются только в межзапястных суставах; 2-5-х запястно-пястных суставах и, реже, в суставах предплюсны.

Характерных для РА рентгенологических изменений в крупных суставах верхних и нижних конечностей, в суставах осевого скелета нет. Рентгенологические симптомы артрита в этой группе суставов неспецифичны и могут обнаруживаться при других ревматических заболеваниях. В связи с этим рентгенография крупных суставов при РА в качестве рутинного метода не рекомендуется и проводится только при наличии конкретных показаний (подозрение на аваскулярный некроз и пр.).

Для определения рентгенологической стадии используются модифицированная классификация РА по Штейнброкеру:

I стадия - околосуставной остеопороз; единичные кисты

II стадия - околосуставной остеопороз; множественные кисты; сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии (1-4);

III стадия – симптомы II стадии + множественные эрозии (5 и более) + вывихи или подвывихи в суставах;

IV стадия - симптомы III стадии + костный анкилоз.

Форма заболевания: неэрозивная; эрозивная.

Сроки появления основных рентгенологических симптомов РА:

1. При остром начале и активном течении РА околоуставной остеопороз и единичные кисты могут быть обнаружены в течение 1 месяца заболевания; множественные кисты и сужение суставных щелей от 3 до 6 месяцев; первая эрозия в течение 1 года заболевания
2. Более типичным считается появление первых симптомов через несколько месяцев (до 1 года) от начала заболевания; эрозии на 2-3 год от начала заболевания
3. Костный анкилоз суставов запястий может быть обнаружен через 10 и более лет (в зависимости от течения эрозивного артрита в суставах запястий)

Особенности течения РА в плане динамики развития рентгенологических изменений:

1. При классическом течении РА эрозии в суставах не могут предшествовать околоуставному остеопорозу, кистам и сужению суставных щелей в суставах кистей и ДООС
2. Костные анкилозы при РА не формируются в межфаланговых, пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставах кистей и ДООС, в 1-х запястно-пястных суставах. Для РА характерно анкилозирование межзапястных, запястно-пястных суставов и, реже, суставов предплюсны. Рентгенография органов грудной клетки показана всем больным для выявления ревматоидного поражения органов дыхания и сопутствующих поражений лёгких (например, туберкулёз, ХОБЛ и др.) при первичном обследовании и затем ежегодно (более частое проведение должно быть оправдано клинической ситуацией).

Компьютерная томография легких целесообразна в случае наличия клинического подозрения на:

- связанное с РА диффузное (интерстициальное) или очаговое (ревматоидные узлы) поражение лёгких
- заболевание органов грудной клетки, которое может быть причиной поражения суставов при проведении дифференциальной диагностики РА (саркоидоз, злокачественные новообразования и др.)
- сопутствующую патологию, которая может повлиять на выбор терапии или является нежелательной реакцией на лечение (туберкулез, метотрексатный пневмонит и пр.)

Магнитно-резонансная томография (МРТ).

МРТ - более чувствительный метод выявления синовита в дебюте РА, чем стандартная рентгенография суставов. МРТ симптомы артрита неспецифичны. Сходные МРТ изменения могут присутствовать при других воспалительных заболеваниях суставов и в клинически «нормальных» суставах. Изменения, выявляемые с помощью МРТ (синовит, теносиновит, отёк костного мозга и эрозии костной ткани), позволяют прогнозировать прогрессирование деструкции суставов. Проведение МРТ кистей показано больным ранним РА и НПА.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов применяется в 2-х основных разновидностях:

- УЗИ кисти
- УИ крупных суставов

При УЗИ суставов оцениваются:

- по «серой шкале» - утолщение синовиальной оболочки, наличие выпота в суставе, нарушение контура суставной поверхности (соответствует эрозии), изменения в околоуставных тканях (теносиновит)
- при энергетическом Допплеровском исследовании - локализация, распространённость и интенсивность сигнала, позволяющая судить о выраженности пролиферативного воспаления. УЗИ кисти имеет диагностическое и прогностическое значение при раннем РА, а также позволяет оценивать глубину ремиссии на фоне противоревматической терапии. В настоящее время недостаточно данных, чтобы считать УЗИ более точным методом, чем аккуратное клиническое исследование суставов.

Применение МРТ и УЗИ суставов дает ценные дополнительные данные, но оценка результатов этих исследований недостаточно стандартизирована, в связи с этим в настоящее время не может быть рекомендовано обоснование диагноза или принятие решений о терапии на основании данных только этих исследований, без соответствующей клинико-лабораторной основы.

Методы оценки активности РА

При РА не существует какого-либо отдельного симптома, позволяющего достоверно оценивать активность болезни. Основным методом объективизации активности воспаления является применение комплексных индексов активности.

Рекомендуется применение следующих индексов:

- DAS28 –счет активности болезни (Disease Activity Score) для 28 суставов (в модификациях с применением СОЭ и СРБ)
- SDAI – упрощенный индекс активности болезни (Simplified Disease Activity Index)
- CDAI - клинический индекс активности болезни (Clinical Disease Activity Index)

Все вышеперечисленные индексы основываются на следующих основных клинико-лабораторных показателях:

- число припухших суставов (ЧПС) и число болезненных суставов (ЧБС) из 28 (учитываются лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые кистей, плечевые, локтевые, коленные суставы)
- общая оценка выраженности симптоматики по 100-мм горизонтальной визуальной аналоговой шкале: общая оценка активности заболевания врачом (ООАВ) и общая оценка состояния здоровья больным (ООЗБ)
- СОЭ в мм в час (мм/ч) по методике Вестергрена
- СРБ в сыворотке крови, определенный количественным методом.

Формула для вычисления DAS28:

$$\text{DAS28} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70\ln\text{СОЭ} + 0,014\text{ООЗБ}$$

Оценка активности болезни с помощью DAS28:

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

Таб. 3. Оценка ответа на терапию по индексу DAS28

Уменьшение DAS 28	>1,2	0,6-1,2	<0,6
Конечное значение DAS 28			
<3,2	Хороший эффект	Удовлетворительный эффект	Без эффекта
3,2-5,1	Удовлетворительный эффект	Удовлетворительный эффект	Без эффекта
>5,1	Удовлетворительный эффект	Без эффекта	Без эффекта

Формула для вычисления SDAI:

$$\text{SDAI} = \text{ЧПС} + \text{ЧБС} + \text{ООАВ} + \text{ООЗБ} + \text{СРБ}$$

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

Оценка активности и ответа на терапию по SDAI:

Оценка активности:

- Ремиссия $\leq 3,3$
- Низкая активность 3,3-11
- Умеренная активность 11,1-26
- Высокая активность > 26

Оценка ответа на терапию:

- Умеренный ответ - снижение SDAI на 7 баллов
- Значительный ответ - снижение SDAI на 17 баллов

Формула для вычисления CDAI:

$$\text{CDAI} = \text{ЧПС} + \text{ЧБС} + \text{ООАВ} + \text{ООЗБ}$$

Примечания: 1) ООАВ и ООЗБ аппроксимируются к шкале от 0 до 10

Высокая активность > 22

Умеренная активность 10 - 22

Низкая активность 2.8 - 10

Ремиссия ≤ 2.8

Оценка ответа на терапию:

- Умеренный ответ - снижение CDAI на 7 баллов
- Значительный ответ - снижение CDAI на 17 баллов

Клиническая классификация РА

Классификация ревматоидного артрита (принята на заседании Пленума Ассоциации ревматологов России 30 сентября 2007 г.)

1. Основной диагноз:

- Ревматоидный артрит серопозитивный (M05.8)
- Ревматоидный артрит серонегативный (M06.0)
- Особые клинические формы ревматоидного артрита:
 - Синдром Фелти (M05.0)
 - Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (M06.1)
- Ревматоидный артрит вероятный (M05.9, M06.4, M06.9)

2. Клиническая стадия:

- Очень ранняя стадия: длительность болезни < 6 месяцев
- Ранняя стадия: длительность болезни 6 мес. - 1 год
- Развернутая стадия: длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики РА
- Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкции 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 = средняя (DAS28 3,2 - 5,1)
- 3 = высокая (DAS28 > 5,1)

4. Внесуставные (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. синдром Шегрена
7. поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки)

5. Инструментальная характеристика:

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

- Неэрозивный
- Эрозивный

- Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру, модификация):

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

6. Дополнительная иммунологическая характеристика – антицитруллиновые антитела:

- АЦЦП – позитивный
- АЦЦП – негативный

7. Функциональный класс:

I – полностью сохранены: самообслуживание; непрофессиональная и профессиональная деятельность

II – сохранены: самообслуживание, профессиональная деятельность, ограничена: непрофессиональная деятельность

III – сохранено: самообслуживание, ограничены: непрофессиональная и профессиональная деятельность

IV – ограничены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

8. Осложнения:

1. вторичный системный амилоидоз
2. вторичный артроз
3. остеопороз (системный)
4. остеонекроз
5. туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов)
6. подвывих в атлanto-аксиальном суставе, в том числе с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника
7. атеросклероз

Примеры формулировки клинических диагнозов:

- Ревматоидный артрит серопозитивный (M05.8), развернутая стадия, активность II, эрозивный (рентгенологическая стадия II), с системными проявлениями (ревматоидные узелки), АЦЦП (-), ФК II.
- Ревматоидный артрит серонегативный (M06.0), ранняя стадия, активность III, неэрозивный (рентгенологическая стадия I), АЦЦП (+), ФК I.
- Ревматоидный артрит серопозитивный (M05.8), поздняя стадия, эрозивный (рентгенологическая стадия III), активность II, с системными проявлениями (ревматоидные узелки, дигитальный артериит), АЦЦП (? – не исследовано), ФК III, осложнения – синдром карпального канала справа, вторичный амилоидоз с поражением почек.
- Вероятный ревматоидный артрит (M06.9), серонегативный, ранняя стадия, активность II, неэрозивный (рентгенологическая стадия I), АЦЦП (+), ФК I.

Лечение РА

Общие рекомендации

1. **Основная цель фармакотерапии РА** – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания (А), а также снижение риска коморбидных заболеваний (С).
2. Лечение пациентов с РА должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения врач общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других медицинских специальностей (ортопеды, физиотерапевты, кардиологи, невропатологи, психологи и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (С).
3. 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).
4. Основное место в лечении РА занимает медикаментозная терапия: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), простые анальгетики, глюкокортикоиды (ГК), синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и средства таргетной терапии, которые в настоящее время представлены генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) (А). Немедикаментозные методы терапии являются дополнением к медикаментозным и применяются у определенных групп пациентов по конкретным показаниям.
5. Для уменьшения боли в суставах применяют НПВП, которые оказывают хороший симптоматический (анальгетический) эффект, но не влияют на прогрессирование деструкции суставов, прогноз заболевания и могут вызывать тяжелые нежелательные реакции (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы (А). Для снижения риска НР применение НПВП при РА должно быть максимально ограничено.
6. Лечение ГК (низкие/средние дозы) рекомендуются в комбинации с БПВП в качестве компонента комбинированной терапии РА, для купирования обострения до развития эффекта БПВП (bridge-терапия) или в виде монотерапии при неэффективности (или невозможности) назначения БПВП и ГИБП; прием ГК сопровождается развитием побочных эффектов, требующих тщательного мониторинга (А). Применение ГК при РА должно быть ограничено строгими показаниями и осуществляться ревматологами.
7. Терапия БПВП должна проводиться всем без исключения пациентам с РА и назначаться как можно раньше (в пределах 3-6 мес. от момента развития симптомов болезни) (А).
8. В процессе лечения следует тщательно контролировать эффективность терапии (каждые 1-3 месяца), «подбирать» схему лечения в зависимости от активности заболевания (А); действие БПВП и ГИБП на прогрессирование деструкции суставов следует оценивать каждые 6-12 месяцев при раннем РА (В) и каждые 12 месяцев при развернутом РА и принимать во внимание при выборе терапии, не

зависимо от ее клинической эффективности (С).

9. При выборе терапии БПВП и ГИБП необходимо учитывать длительность заболевания (< 6 мес. – ранняя стадия; > 6 мес. – развернутая стадия) и наличие факторов неблагоприятного прогноза (ревматоидные узелки, васкулит, синдром Фелти, положительные результаты определения РФ и АЦЦП, а также увеличение СОЭ и СРБ) (С).

Лечение стандартными БПВП

10. Метотрексат (МТ) – препарат «первой линии» лечения РА с доказанной эффективностью и безопасностью (А). 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 (А).

11. При наличии противопоказаний (или плохой переносимости) для назначения МТ, следует назначить лефлуномид, сульфасалазин (А).

12. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска нежелательных реакций (НР) (прием алкоголя), исследовать лабораторные параметры (АСТ, АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липиды, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит В/С) провести рентгенографическое исследование грудной клетки (С); следует проинформировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НР (В).

13. Лечение МТ следует начинать с дозы 10-15 мг/неделю с увеличением по 5 мг каждые 2-4 недели до 20-30 мг/неделя в зависимости от эффективности и переносимости (В).

14. При недостаточной эффективности и переносимости (не тяжелые НР) перорального МТ, целесообразно назначение парентеральной (подкожной) формы препарата (В).

15. На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5 мг фолиевой кислоты в неделю. (А)

16. В начале 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 пациентов (С). Лечение МТ следует прервать при повышении концентрации АЛТ/АСТ > 3 верхней границы нормы (ВГН); возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации показателей. При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ > 3 ВГН, следует скорректировать дозу МТ; при сохранении увеличения уровня АСТ/АЛТ > 3 ВГН после отмены МТ, следует провести соответствующие диагностические процедуры. (С)

17. У пациентов с ранним РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза, высокую активность заболевания, и резистентных к монотерапии МТ, целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП – лефлуномидом, сульфасалазином и гадросихлорохином (С).

18. Комбинированную терапию МТ и ЛЕФ следует проводить с осторожностью из-за высокого риска развития НР (гастроэнтерологические и печеночные) (В); комбинированная терапия МТ и ЛЕФ не имеет преимуществ перед комбинированной терапией МТ и другими стандартными БПВП.

Применение ГИБП

19. Для лечения РА используются генно-инженерные биологические препараты - ГИБП (см. Таб. 4), к которым относятся ингибиторы ФНО-α (инфликсимаб - ИНФ, адалимумаб – АДА, этанерцепт – ЭТЦ, цертолизумаб пегол – ЦТЗ, голимумаб – ГЛМ), анти- В клеточный препарат – ритуксимаб (РТМ), блокатор ко-стимуляции Т – лимфоцитов – абатацепт (АБЦ) и блокатор рецепторов интерлейкина 6 – тоцилизумаб (ТЦЗ) (А).

20. Применение ГИБП рекомендуется при недостаточной эффективности (умеренная/высокая активность заболевания), монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и другими БПВП, которые должны применяться в адекватных дозах в течение ≥ 3-х месяцев. Препаратами выбора являются ингибиторы ФНО-α, которые обладают сходной эффективностью и токсичностью (**уровень доказательности А-С**).

21. Для увеличения эффективности терапии и снижения иммуногенности ряда препаратов, ГИБП целесообразно сочетать с применением МТ (А).

22. У пациентов с непереносимостью МТ возможно проведение монотерапии ингибиторами ФНО-α (АДА, ЭТЦ, ЦЗП), блокатором ИЛ-6Р (ТЦЗ) или комбинированной терапии ГИБП и другими стандартными БПВП (В).

23. При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНО-α целесообразно назначение ГИБП с другими механизмами действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ) (А), другого ингибитора ФНО-α или МТ (у пациентов, не получавших МТ) (В).

24. При недостаточной эффективности 2-х ингибиторов ФНО- α следует назначить ГИБП с другими механизмами действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ). (В/С).
25. У пациентов, резистентных к стандартным БПВП, в качестве первого ГИБП возможно назначение АБЦ, ТЦЗ или РТМ, которые не отличаются по эффективности и безопасности от ингибиторов ФНО- α (А).
26. РТМ целесообразно назначать пациентам РА, серопозитивным по РФ и/или АЦЦП, имеющих внесуставные проявления РА или сочетание с другими аутоиммунными нарушениями, либо имеющими противопоказания для назначения ингибиторов ФНО- α ; для поддержания эффекта необходимо проведение повторных курсов РТМ через 6 месяцев после предыдущего курса (В).
27. У пациентов, резистентных к АБЦ, РТМ или ТЦЗ возможны следующие терапевтические решения: назначение любого ранее не применявшегося ГИБП или БПВП; применение новых противоревматических препаратов. В случаях множественной лекарственной резистентности может обсуждаться комбинированная терапия РТМ и ингибиторами ФНО- α , поскольку данные РКИ свидетельствуют об эффективности и приемлемой токсичности комбинированной терапии РТМ (в низких дозах) и ингибиторов ФНО- α (ЭТЦ и АДА) (С).
28. 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 постепенное тщательно контролируемое прекращение лечения ГИБП. При сохранении стабильной ремиссии как совместное решение ревматолога и пациента возможно снижение дозы и постепенная отмена БПВП. В случае недостаточной стабильности ремиссии БПВП назначаются неопределенно долго, в том числе пожизненно (В/С).