



Клинические рекомендации

# Ревматоидный артрит

МКБ 10: **M05/ M06**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 2 года)**

ID: **KP250**

URL

Профессиональные ассоциации

- **Ассоциация ревматологов России**



# Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

# Ключевые слова

ревматоидный артрит

диагностика

лечение

базисные противовоспалительные препараты

генно-инженерные биологические препараты

# Список сокращений

АБЦ - абатацепт

АДА – адалимумаб

АЛА – анти-лекарственные антитела

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЦБ – антитела к циклическим цитруллинированным белкам

АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГК – глюкокортикоиды

ГЛМ - голимумаб

ГТТ – гаммаглутамилтранспептидаза

ГХ – гидросихлорохин

ЗСН - Застойная сердечная недостаточность

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких

ИЛ – интерлейкин

ИНФ – инфликсимаб

и-ФНО- $\alpha$  – ингибиторы ФНО $\alpha$

ЛЕФ – лефлуномид

ЛФК – лечебная физкультура

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТ - метотрексат

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НР – нежелательная реакция

ОБП – оценка боли пациентом

ООЗП – общая оценка заболевания пациентом

ПМС – проксимальный межфаланговый сустав

ПЯФ – пястнофаланговый сустав

ПЛФ – плюснефаланговый сустав

РКИ – рандомизированные клинические исследования

РТМ - ритуксимаб

РФ – ревматоидный фактор

СИР – стандартные инфузионные реакции

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

СУЛЬФ - сульфасалазин

тсБПВП – таргетные синтетические БПВП

ТЦЗ - тоцилизумаб

ФНО – фактор некроза опухоли

ЦЗП – цертолизумаба пегол

ЧБС – число болезненных суставов

ЧПС – число припухших суставов

ЭТ - эрготерапия

ЭТЦ – этанерцепт

ACR - American College of Rheumatology

CDAI - Clinical Disease Activity Index

DAS - Disease Activity Index

EULAR - European League Against Rheumatism,

HAQ - Health Assessment Questionnaire

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

SDAI - Simplified Disease Activity Index

# Термины и определения

- **Недифференцированный артрит (НДА)** - воспалительное поражение одного или нескольких суставов, которое не может быть отнесено к какой-либо определенной нозологической форме, поскольку не соответствует классификационным критериям РА или какого-либо другого заболевания.

**Ранний ревматоидный артрит (РА)** – длительность менее 6 месяцев (с момента появления симптомов болезни, а не постановки диагноза РА).

**Развернутый РА** – длительность более 6 месяцев, соответствующий классификационным критериям РА (ACR/EULAR, 2010).

**Клиническая ремиссия РА** – отсутствие признаков активного воспаления, критерии ремиссии: – ЧБС, ЧПС, СРБ (мг/%) и ООСЗ меньше или равно 1 или SDAI менее или равно 3,3 (критерии ACR/EULAR, 2011).

**Стойкая ремиссия РА** - клиническая ремиссия длительностью 6 месяцев и более.

**Противоревматические препараты** – противовоспалительные препараты с различной структурой, фармакологическими характеристиками и механизмами действия, используемые для лечения РА и других ревматических заболеваний.

**Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)** — группа синтетических лекарственных средств, обладающих симптоматическим обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами, связанными в первую очередь с ингибированием активности циклооксигеназы - фермента, регулирующего синтез простагландинов.

**Глюкокортикоиды (ГК)** - синтетические стероидные гормоны, обладающие естественной противовоспалительной активностью.

**Низкие дозы ГК** - менее 10 мг/день преднизолона (или эквивалентная доза другого ГК)



**Высокие дозы ГК** - более 10 мг/день преднизолона (или эквивалентная доза другого ГК).

**Стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП)** – группа синтетических противовоспалительных лекарственных средств химического происхождения, подавляющих воспаление и прогрессирование деструкции суставов.

**Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)** – группа лекарственных средств биологического происхождения, в том числе моноклональные антитела (химерные, гуманизированные, полностью человеческие) и рекомбинантные белки (обычно включают Fc фрагмента IgG человека), полученные с помощью методов генной инженерии, специфически подавляющие иммуновоспалительный процесс и замедляющие прогрессирование деструкции суставов.

**Ревматоидные факторы (РФ)** – аутоантитела IgM, реже IgA и IgG изотипов, реагирующие с Fc-фрагментом IgG.

**Антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ)** - аутоантитела, которые распознают антигенные детерминанты аминокислоты цитруллина, образующейся в процессе посттрансляционной модификации белков, наиболее часто определяются антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ).

**Нежелательная лекарственная реакция (НР)** - любое неблагоприятное явление, которое развивается в момент клинического использования лекарственного препарата и не относится к его заведомо ожидаемым терапевтическим эффектам

# 1. Краткая информация

## 1.1 Определение

*Ревматоидный артрит (РА)* – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1].

## 1.2 Этиология и патогенез

РА относят к группе хронических неинфекционных воспалительных заболеваний, этиология которых неизвестна [1,2]. Большинство исследователей склоняется в пользу многофакторной этиологии болезни, развитие которой обусловлено взаимодействием генетических и средовых факторов. Вклад каждой из составляющих может быть незначительным, и только при их аккумуляции возможна реализация болезни. Наиболее вероятно, что гетерогенность РА обусловлена вариабельностью генов, играющих важную роль в предрасположенности к РА. Наиболее изучена и установлена для РА ассоциация с HLA-DRB1 геном, особенно с аллелями, кодирующими последовательность аминокислот в третьем гипервариабельном регионе DRB1 цепи, так называемый shared-epitope (SE). Имеются данные о подверженности к развитию РА в зависимости от числа копий SE, что указывает в определенной степени на «дозозависимый» эффект [1]. Для жителей европейского региона характерна ассоциация РА с DRB1\*0401 аллелями. Обсуждается роль гормональных факторов, таких как продукция половых гормонов, поскольку эстрогены обладают иммуностимулирующим эффектом, в том числе в отношении В-клеточной активности, в то время как андрогены – иммуносупрессивным. Среди факторов внешней среды обсуждается роль бактериальной (стоматогенной) и вирусной инфекции, определенную роль отводят химическим веществам,

стрессу, профессиональным вредностям. Наиболее достоверно установлено, что табакокурение является важным внешнесредовым фактором в развитии РА.

В качестве фактора, инициирующего аутоиммунные механизмы, предполагается роль избыточного цитруллинирования (замены нормальной аминокислоты аргинина на атипичную – цитруллин) белков, наблюдающегося в ответ на курение, гипоксию, инфекцию полости рта (пародонтит), под влиянием фермента *пептидил аргинин дезаминазы*. Цитруллинирование белков может запускать активацию иммунокомпетентных клеток (дендритных клеток, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов), связанную с нарушением толерантности к этим модифицированным белкам, обусловленная генетическими факторами (носительство HLA-DR4), приводящая к дисбалансу между синтезом «провоспалительных» цитокинов – фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1, ИЛ-17 и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, растворимого антагониста ИЛ1, растворимых рецепторов ФНО $\alpha$ , ИЛ4). Развитие иммунного ответа на цитруллинированные белки проявляется синтезом АЦБ, иногда задолго до клинического дебюта болезни. Активированные клетки вырабатывают провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, активируя Т-лимфоциты-хелперы (Helper) 1-го типа (Th1) и Th17 клетки. Стимулированные Th1 и Th17 клетки вырабатывают ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-17, ИЛ-21, вызывающие активацию В-лимфоцитов. Последние трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие аутоантитела, преимущественно IgG изотипа. Одновременно активируются тучные клетки, секретирующие медиаторы воспаления (гепарин, серотонин и др.). В результате возникает экссудативно-пролиферативное воспаление синовиальной оболочки суставов (синовит), характеризующийся формированием лимфоцитарных инфильтратов, накоплением макрофагов, развитием неоангиогенеза, пролиферацией клеток синовиальной оболочки и фибробластов с образованием агрессивной ткани – паннуса. Клетки паннуса выделяют протеолитические ферменты, разрушающие хрящ, одновременно под воздействием гиперпродукции провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$  и др.) происходит активация остеокластов, что ведет к остеопорозу (локальному и системному) и в дальнейшем деструкции костной ткани с образованием эрозий (узур). При развитии внесуставных проявлений играют роль те же клеточные

иммуновоспалительные механизмы, а также возникновение иммунокомплексного васкулита, связанного с продукцией аутоантител (АЦБ, РФ).

### **1.3 Эпидемиология**

РА является частым и одним из наиболее тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии. Распространённость РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2% [2]. По данным официальной статистики в России зарегистрировано около 300 тысяч пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования РА страдает около 0,61% от общей популяции. Соотношение женщин к мужчинам — 3:1. Заболевание встречается во всех возрастных группах, но пик заболеваемости приходится на наиболее трудоспособный возраст - 40–55 лет. РА вызывает стойкую потерю нетрудоспособности у половины пациентов в течение первых 3-5 лет от начала болезни и приводит к существенному сокращению продолжительности их жизни, как за счет высокой частоты развития кардиоваскулярной патологии, тяжелых инфекций, онкологических заболеваний, так и характерных для РА осложнений, связанных с системным иммуновоспалительным процессом - ревматоидный васкулит, АА амилоидоз, интерстициальная болезнь легких и др.

### **1.4 Кодирование по МКБ-10**

***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 др. 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

## **1.5 Классификация**

**Клиническая классификация ревматоидного артрита** (принята на заседании Пленума правления Общероссийской общественной организации «Ассоциации ревматологов России», 2007 г.)

### **1. Основной диагноз:**

- n. Ревматоидный артрит серопозитивный
- o. Ревматоидный артрит серонегативный
- p. Особые клинические формы ревматоидного артрита:
  - Синдром Фелти
  - Болезнь Стилла взрослых
- q. Ревматоидный артрит вероятный

**Комментарии:** Серопозитивность и серонегативность РА определяется в зависимости от обнаружения ревматоидного фактора (РФ) и/или антитела циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ), для определения которых необходимо использовать стандартизованные лабораторные методы.

### **2. Клиническая стадия:**

- n. Очень ранняя стадия: длительность болезни <6 месяцев
- o. Ранняя стадия: длительность болезни 6 мес. - 1 год
- p. Развернутая стадия: длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики РА

q. Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкция мелких (III-IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений

### 3. Активность болезни:

- n. 0 = ремиссия ( $DAS28 < 2,6$ )
- o. 1 = низкая ( $2,6 < DAS28 < 3,2$ )
- p. 2 = средняя ( $DAS28 3,2 - 5,1$ )
- q. 3 = высокая ( $DAS28 > 5,1$ )

Комментарии: Оценка активности воспаления (см. Приложение Г1.)

### 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
- 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

**Комментарии:** Развернутая характеристика рентгенологических стадий:

1 стадия. Небольшой околоуставной остеопороз. Единичные кистовидные просветления костной ткани. Незначительное сужение суставных щелей в отдельных суставах.

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

3 стадия. Умеренный (выраженный) околоуставной 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 стадия. Умеренный (выраженный) околоуставной (распространённый) 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. Дополнительная иммунологическая характеристика – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду (АЦЦП):

- 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 амилоидоз
2. вторичный остеоартроз
3. генерализованный остеопороз
4. атеросклеротическое поражение сосудов
5. остеонекроз
6. туннельные синдромы (синдром запястного канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов)
7. подвывих атланто-аксиального сустава, в том числе с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника



## 2. Диагностика

### 2.1 Жалобы и анамнез

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, похудание, субфебрильная температура, лимфаденопатия, которые могут предшествовать клинически выраженному поражению суставов. Описан ряд вариантов начала болезни:

Симметричный полиартрит с постепенным (в течение нескольких месяцев) нарастанием боли и скованности, преимущественно в мелких суставах кистей (в половине случаев).

Острый полиартрит с преимущественным поражением суставов кистей и стоп, выраженной утренней скованностью (обычно сопровождается ранним появлением РФ в крови).

Моно-олигоартрит коленных или плечевых суставов с последующим быстрым вовлечением в процесс мелких суставов кистей и стоп.

Острый моноартрит крупных суставов, напоминающий септический или микрокристаллический артрит.

Острый олиго- или полиартрит с выраженными системными явлениями (фебрильная лихорадка, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия), чаще наблюдается у молодых пациентов (напоминает болезнь Стилла у взрослых).

«Палиндромный ревматизм»: множественные рецидивирующие атаки острого симметричного полиартрита суставов кистей, реже — коленных и локтевых суставов; длятся несколько часов или дней и заканчиваются полным выздоровлением.

Рецидивирующий бурсит и тендосиновит, особенно часто в области лучезапястных суставов.

Острый полиартрит у пожилых: множественные поражения мелких и крупных суставов, выраженные боли, диффузный отёк и ограничение подвижности. Получил название «RS3PE синдром» (Remitting Seronegative symmetric synovitis with Pitting Edema — ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с «подушкообразным» отёком)

Генерализованная миалгия: скованность, депрессия, двухсторонний синдром запястного канала, похудание (обычно развивается в пожилом возрасте и напоминает ревматическую полимиалгию); характерные клинические признаки РА развиваются позднее.

У значительной части пациентов РА дебютирует с нехарактерных клинических проявлений, в связи с чем диагноз по существующим критериям не может быть установлен при первичном обследовании. Такое состояние обычно классифицируется как недифференцированный артрит (НДА). Среди больных НДА в течение 1 года наблюдения не менее 30% развивает типичный РА. 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

Терапевтические подходы при НДА близки к таковым при РА.

## 2.2 Физикальное обследование

Диагноз РА устанавливают, в первую очередь, на основании выявления характерных клинических признаков заболевания.

*Периферический артрит* клинически проявляется болью, припухлостью, ограничением подвижности суставов. Характерные признаки – артрит ПЯФ, ПМФ суставов кистей, в ряде случаев поначалу превалирует поражение ПЛФ или крупных суставов.

Поражение суставов

Наиболее характерные проявления в дебюте заболевания:

- Боль (при пальпации и движении) и припухлость (связана с выпотом в полость сустава) поражённых суставов.
- Ослабление силы сжатия кисти.
- Утренняя скованность в суставах (длительность зависит от выраженности синовита).
- Ревматоидные узелки (редко).

Наиболее характерные проявления в развёрнутой и финальной 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 атлантаксиального 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).

Внесуставные проявления (иногда могут превалировать в клинической картине).

- *Конституциональные симптомы*: генерализованная слабость, недомогание, похудание (вплоть до кахексии), субфебрильная лихорадка.
- *Сердечно-сосудистая система*: перикардит, васкулит, гранулематозное поражение клапанов сердца (очень редко), раннее развитие атеросклероза.
- *Лёгкие*: плеврит, интерстициальное заболевание лёгких, облитерирующий бронхиолит, ревматоидные узелки в лёгких (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, склеромалиция, периферическая язвенная кератопатия.
- *Почки*: амилоидоз, васкулит, нефрит (редко).
- *Система крови*: анемия, тромбоцитоз, нейтропения.

Особые клинические формы

- **Синдром Фелти**— симптомокомплекс, включающий нейтропению, спленомегалию, гепатомегалию, тяжёлое поражение суставов, внесуставные проявления (васкулит, нейропатия, лёгочный фиброз, синдром Шёгрена), гиперпигментацию кожи нижних конечностей и высокий риск инфекционных осложнений.
- **Болезнь Стилла взрослых** — заболевание, характеризующееся рецидивирующей фебрильной лихорадкой, артритом и макулопапулёзной сыпью, высокой лабораторной активностью, серонегативность по РФ.

## 2.3 Лабораторная диагностика

- Перед назначением противоревматической терапии рекомендовано проводить лабораторное обследование:
  - 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 (в первую очередь при планировании назначения ТЦЗ и ТОФА)
  - Антинуклеарный фактор (АНФ) (в первую очередь при планировании назначения ингибиторов ФНО-α)
  - Концентрация IgG (в первую очередь при планировании лечения РТМ).

**Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций - D**

- Рекомендовано определения ревматоидных факторов (РФ) и антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) - основные диагностические лабораторные биомаркеры РА.

**Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций - A.**

- Рекомендовано определение IgM РФ – чувствительный, но недостаточно специфичный маркер РА, так как обнаруживается в сыворотках при других ревматических заболеваниях, хронических инфекциях, болезнях легких, злокачественных новообразованиях, первичном билиарном циррозе и в пожилом возрасте

**Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций - A.**

- Рекомендовано определение IgM РФ в высоких титрах для прогнозирования быстро прогрессирующего деструктивного поражения суставов и системных проявлений при РА и может коррелировать с активностью ревматоидного воспаления

**Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций - B**

- Рекомендовано определение АЦЦП – более специфичный и информативный диагностический маркер РА особенно, на ранней стадии болезни.

**Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций - A**

*Комментарий: 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.*

- Рекомендовано определение СОЭ.

**Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций - A**

**Комментарии:** 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 заболеванием и риском прогрессирования деструкции суставов.*

- Рекомендовано определение СРБ

**Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – A**

**Комментарии:** 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 таких 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.*

- Перед назначением противоревматической препаратов у всех пациентов с РА, наряду с оценкой активности воспалительного процесса и характера внесуставных (системных) проявления, рекомендуется выявить потенциальные факторы риска НР (или осложнений) фармакотерапии.

**Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций - D**

**Комментарии:** К ним относятся маркеры (или факторы риска) хронических инфекций (туберкулез, инфекции вирусом гепатита С и С, ВИЧ и др.); сердечно-сосудистых заболеваний; нарушение

функции почек, прием алкоголя, статус вакцинации, планирование беременности; вираж туберкулиновой пробы Манту.

## 2.4 Инструментальная диагностика

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

**Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций - D**

**Комментарии:** Пациентам в поздней стадии РА, имеющим 3 и 4 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 до 6 месяцев от начала заболевания, особенно в 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 и 4 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 ДМФ и ПМФ кистей крупных суставах, реже в 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.).

**Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций - D**

**Комментарии:** Рентгенографическое исследование суставов используется для:

- *Выявление ранних структурных повреждений суставов, которые позволяют уточнить диагноз в случаях, когда классификационные критерии не позволяют поставить достоверный диагноз РА*



- характеристика РА на поздней стадии болезни, когда активность воспалительного процесса может быть низкой и преобладают признаки деструкции и анкилоза суставов
  - Характер прогрессирования деструкции суставов для оценки прогноза
  - Оценка эффективности терапии БПВП и ГИБП
  - Характеристика повреждений суставов перед ортопедическим и хирургическим лечением и ортезированием.
  - Для подтверждения диагноза, установления стадии и оценки прогрессирования деструкции суставов при РА рекомендуется проведение рентгенологического исследования кистей и стоп.
- Рентгенографию органов грудной клетки рекомендовано проводить всем больным для выявления ревматоидного поражения органов дыхания и сопутствующих поражений лёгких (например, туберкулёз, ИЗЛ и др.) при первичном обследовании и затем ежегодно (более частое проведение должно быть оправдано клинической ситуацией)

**Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D.**

**Комментарии:** *Входит в обязательные перечень инструментальных методов обследования до назначения терапии БПВП и ГИБП*

- Рекомендовано проводить компьютерную томографию легких (КТ) для выявления диффузного (интерстициальное) или очагового (ревматоидные узлы) поражения лёгких; для дифференциальная диагностика 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.)

**Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций - D**

- Рекомендовано проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) суставов, которая является более чувствительный метод выявления артрита в дебюте РА, чем стандартная рентгенография суставов

**Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D.**

**Комментарии:** 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, отёк костного мозга и эрозии костной ткани), позволяют прогнозировать прогрессирование деструкции суставов.*

*Проведение МРТ кистей показано больным ранним РА и НДА в случаях, когда постановка диагноза затруднена и для оценки прогноза.*

- Рекомендовано проводить УЗИ суставов.

**Комментарии:** По «серой шкале» - утолщение синовиальной оболочки, наличие выпота в суставе, нарушение контура суставной поверхности (соответствует эрозии), изменения в околосуставных тканях (теносиновит)

*При энергетическом Допплеровском исследовании – локализация, распространённость и интенсивность сигнала, позволяющая судить о выраженности воспаления.*

*УЗИ суставов кисти имеет диагностическое и прогностическое значение при раннем РА, позволяет прогнозировать сохранение ремиссии на фоне терапии БПВП и ГИБП.*

*В настоящее время недостаточно данных, чтобы считать УЗИ более надёжным 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.

**Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D**

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

**Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций - D**

## **2.5.Иная диагностика**

Функциональные нарушения оценивают в динамике с помощью Health Assessment Questionnaire (HAQ) (*см. Приложение Г3*).

- Консультации перечисленных ниже специалистов рекомендованы для диагностики сопутствующих заболеваний, которые могут оказать влияние на диагностику и выбор терапии РА:
  - кардиолог – для диагностики кардиоваскулярных 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 ГИБТ;
  - эндокринолог – для диагностики заболеваний эндокринной системы, главным образом, сахарного диабета, что может повлиять на выбор терапии РА;
  - 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 в назначении гастропротективной терапии;
  - фтизиатр – при назначении ГИБП в случае подозрения на наличие латентной туберкулезной инфекции.

**Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций - D**

### 3. 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 принципам «Лечения 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 [9-13].

- Лечение РА рекомендовано проводить на протяжении всей жизни пациента, основу его составляет медикаментозная противовоспалительная терапия [1].

**Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D**

- **Комментарии:** Лечение всеми противоревматическими препаратами может сопровождаться развитием НР, которые ухудшать течение болезни и требуют быстрого выявления и коррекции.

#### 3.1 Консервативное лечение

Основное место в лечении РА занимает медикаментозная терапия, при которой применяются следующие группы лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП). **См. приложение Г4.**

- Основная цель фармакотерапии РА – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания [9,11,13], снижение риска коморбидных заболеваний, ухудшающих качество жизни пациентов и прогноз заболевания.

**Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций - A**

**Комментарии:** У пациентов, находящихся в ремиссии (или имеющие 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) [4] (см. Приложение Г2).

Снижение активности РА на фоне лечения в течение первых 3-х месяцев, ассоциируется с развитием ремиссии, через 12-24 месяца

- 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.

**Уровень достоверности доказательств - III, уровень убедительности рекомендаций – C.**

**Комментарии:** Функциональное состояние и прогноз у пациентов, находящихся под наблюдением у ревматологов, лучше, чем у врачей общей практики. Мультидисциплинарный

*подход к ведению пациентов с РА позволяет снизить негативное влияние коморбидной патологии на течение, эффективность фармакотерапии и прогноз заболевания.*

- Рекомендовано пациентам 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.

**Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций – B.**

**Комментарии:** 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 (уровень доказательности B)

*Регулярная физическая активность улучшает функциональный статус и способствует сохранению трудоспособности пациентов.*

- Для уменьшения болей в суставах рекомендуется применять НПВП, которые оказывают удовлетворительный симптоматический (анальгетический) эффект [15]

**Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – A.**

**Комментарии:** Поскольку НПВП не влияют на активность воспаления, прогрессирование деструкции суставов и могут вызывать тяжелые НР со стороны желудочно-кишечного тракта, кардиоваскулярной системы и др., их применение должно быть ограничено.

*Выбор НПВП в большой степени определяется их безопасностью в отношении развития НР, чем эффективностью.*

- Терапия БПВП рекомендована всем пациентам с РА (включая пациентов с высокой вероятностью развития РА) и назначаться как можно раньше, не позднее чем через 3–6 мес. от момента появления симптомов поражения суставов [9-13]

**Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – А.**

- Метотрексат (МТ) – препарат «первой линии», рекомендован всем пациентам с диагнозом РА

**Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – А.**

- Метотрексат рекомендован пациентам с НДА, при высокой вероятности развития РА [16-20].

**Уровень достоверности доказательств - III, уровень убедительности рекомендаций – С.**

- Рекомендовано информировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НР (см. Приложение Г5).
- 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

**Уровень достоверности доказательств - III, уровень убедительности рекомендаций – С.**

- 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.

- 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. 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.

- Применение МТ противопоказано у женщин, которые планируют беременность.
- На фоне лечения МТ настоятельно рекомендован прием фолиевой кислоты (не менее 5 мг/неделя), которую следует

назначать не ранее, чем через 24 ч после приема МТ (уровень доказательности А).

**Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций - A**

- При недостаточной эффективности или плохой переносимости таблетированной формы МТ до смены терапии БПВП и назначения ГИБП, рекомендовано перевести пациентов на подкожную форму препарата [11,17,19].

**Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций - B**

- 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 (уровень доказательности B).

**Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций - B.**

- К факторам риск 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.

Рекомендации по профилактике и лечению НР, связанных с приемом МТ суммированы в **приложение Г6**.

- У пациентов с активным РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза и резистентность к монотерапии МТ (включая подкожную форму препарата), в максимально эффективной дозе в течение не менее 3-х месяцев, целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП (СУЛЬФ и ГХ) в сочетании с ГК или без ГК [16-37].

**Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций - A**



- При наличии противопоказаний для назначения МТ или плохой переносимости препарата следует назначить лефлуномид (ЛЕФ) (20 мг/день) или сульфасалазин (СУЛЬФ) (3-4 г/день)

**Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендаций – A**

- Применение ГХ рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с МТ

**Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендации – B.**

- СУЛЬФ и ГХ можно применять во время беременности
- В процессе лечения всеми БПВП необходимо контролировать показатели общего анализа крови, АСТ, АЛТ и креатинин (см. приложение Г7).
- На фоне лечения ЛЕФ необходимо контролировать АД

**Глюкокортикоиды (ГК)**

- Назначение и последующая терапия ГК при РА должно проводиться только врачами-ревматологами [22,23].
- 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.
- 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

**Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендации – B.**

- Проведение монотерапии ГК не рекомендуется
- Преимущества и недостатки различных схем применения ГК (дозы, форма препарата и др.) при РА требуют дальнейшего изучения:

- «Bridging» терапия, включая «индукционную» терапию высокими дозами ГК

- Более длительное применение ГК (до 2-х лет), которое позволяет реализовать структурно-модифицирующий эффект ГК - так называемая «long bridge» терапия

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

- Прием ГК сопровождается развитием НР, требующих профилактики и лечения

Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендация – A.

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

- У всех пациентов РА, принимающие ГК (> 3-х месяцев, в дозе > 5 мг/день), должна проводится профилактика (препараты кальция и витамина D) и, при необходимости, лечение (антиостеопоретическая терапия) глюкокортикоидного остеопороза.

**Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендация – A.**

- Терапию ГИБП рекомендуется назначать при недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности) или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) или комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП (уровень доказательности A) [9,24,25].

**Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендация – A.**

**Комментарии:** Алгоритм применения ГИБП представлен в *приложении Б.2. Рекомендации по назначению тс-БПВП (ТОФА) соответствуют рекомендациям по назначению ГИБП.*

*До назначения ГИБП, МТ (включая подкожную форму МТ) или МТ в комбинации со стандартными БПВП (СУЛЬФ или СУЛЬФ и ГХ) должны применяться в адекватных дозах в течение не менее 3 месяцев [24]*

*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-х месяцев*

- Для увеличения эффективности терапии лечение ГИБП рекомендуется проводить в комбинации с МТ [26]

**Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендация – A.**

- Пошаговая интенсификация терапии (step-up) – в начале монотерапия МТ (или комбинированная терапия МТ и стандартными БПВП), и только при недостаточной эффективности этой терапии назначение ГИБП, столь же эффективно, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП (так называемая «индукционная терапия»), начиная с дебюта болезни

**Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендация – A.**

- У пациентов с ранним РА эффективность «тройной» комбинированной терапии стандартными БПВП (главным образом МТ в комбинации с СУЛЬФ и ГХ) или монотерапии МТ в комбинации с ГК не отличается по эффективности (прогноз, поддержание ремиссии) от «индукционной терапии» МТ и ГИБП [27]

**Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендация – A.**

- При наличии противопоказания и плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарат) и других БПВП, возможно проведение монотерапии ГИБП или ТОФА

**Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация – B.**

- Препаратом выбора при проведении монотерапии ГИБП является ТЦЗ

Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация – B.

- При наличии противопоказаний (или развития НР) для назначения ТЗЦ, возможна монотерапия другими ГИБП (АДА, ЭТЦ, ЦЗП или АБЦ), которые официально зарегистрированы для монотерапии РА.
- При недостаточной эффективности «первого» ГИБП (отсутствие ремиссии через 6 месяцев терапии) следует «переключиться» (switch) на прием другого ГИБП

Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендация – A.

- Если в качестве «первого» ГИБП применялись ингибиторы ФНО- $\alpha$ , то следует назначить ГИБП с другими механизмами действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ)

Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендация – A.

- Или другой ингибитор ФНО- $\alpha$

Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация – B.

- Или ТОФА

Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация – B.

- При недостаточной эффективности «второго» ГИБП, в качестве терапии «третьей линии» целесообразно назначение ТОФА [10,13,29]

Уровень достоверности доказательств – III, уровень убедительности рекомендация – C.

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

**Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация – B.**

Противопоказаниями для назначения ГИБП [30-32]

- Активные инфекции (включая кожные), сепсис, тяжелые инфекции (туберкулез, гепатиты В и С, ВИЧ)
- Гиперчувствительность к белковому компоненту ГИБП или другим компонентам раствора (все ГИБП)
- Иммунодефицитные состояния, например, гипогаммаглобулинемия, низкий уровень CD4 и CD8 лимфоцитов (в первую очередь при планировании назначения РТМ)
- Печеночная недостаточность: увеличение АЛТ и АСТ  $> 5 \times$  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 ГИБП)

#### Нежелательные реакции терапии ГИБП [31,32]

Хотя в целом лечение ГИБП характеризуется удовлетворительным профилем безопасности, на фоне их применения могут возникать разнообразные НР (нередко тяжелые), требующие тщательного мониторинга.

По характеру клинических проявлений НР, развивающиеся на фоне лечения ГИБП подразделяются на следующие основные категории:

- Немедленные НР
  - Стандартные инфузионные реакции (СИР)
  - Реакции немедленной гиперчувствительности (анафилаксия)
  - Реакции, связанные синтезом анти-лекарственных антител (АЛА), которые обусловлены иммуногенностью ГИБП

- Инфекции
- Туберкулез
- Оппортунистические инфекции
- Другие тяжелые бактериальные инфекции
- 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

Наиболее характерными НР, связанными с лечением ГИБП, являются стандартные инфузионные реакции (СИР), реакции гиперчувствительности (анафилаксия) и тяжелые инфекции, включая реактивацию латентной туберкулезной инфекции, постинъекционные реакции при подкожном введении ГИБП **(см. Приложение Г8 и приложение Г9)** .

- Риск реактивации латентной туберкулезной инфекции на фоне лечения ГИБП:
  - высокий: ИНФ, АДА, ГЛМ и ЦЗП
  - умеренный: ЭТЦ, АБЦ, ТЦЗ
  - низкий: РТМ
- Всем больным с латентной туберкулезной инфекцией должно проводиться профилактическое туберкулостатическое лечения изониазидом или рифампицином

Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация – В.

- Не доказано активации латентной туберкулезной инфекции на фоне лечения РТМ

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

Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация – B.

- Для снижения риска постъинъекционных 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 ГИБП, 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- $\alpha$
- На фоне лечения всеми ГИБП может наблюдаться развитие псориаза (наиболее часто ингибиторами ФНО- $\alpha$ ), увеличение печеночных ферментов (ТЦЗ, реже другие ГИБП), цитопении (лейкопения, тромбоцитопения), нейтропении, в том числе «поздняя» (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 доказана

Рекомендации, касающиеся профилактики и лечения НР на фоне лечения ГИБП представлена в **приложении Г10**.

Рекомендации, касающиеся дополнительного обследования пациентов с РА до начала терапии ГИБП, суммированы в **приложение Г11**.

Предварительные рекомендации по выбору ГИБП

- Хотя у пациентов, резистентных к МТ (и/или другим стандартным БПВП) все ГИБП обладают сходной эффективностью и переносимостью, клинический опыт применения ингибиторов ФНО-α в качестве «первого» ГИБП значительно больше, чем ГИБП с другими механизмами действия, что необходимо учитывать при выборе терапии
  - Данные, касающиеся применения ингибиторов ФНО-α при неэффективности ГИБП с другими механизмом действия (РТМ, ТЦЗ и АБЦ) практически отсутствуют.
- Выбор пути введения ГИБП (в/в или п/к) зависит от предпочтения пациента и особенностей структуры ревматологической службы в регионе (доступность консультации ревматологов, развитие медсестринской помощи и центров терапии ГИБП)
- Моноклональные антитела к ФНО-α (АДА, ИНФ, ГЛМ и ЦЗП) предпочтительней назначать пациентам, серонегативным по РФ/АЦБ (или с умеренным увеличением уровня антител), и имеющих сопутствующие заболевания (или внесуставными проявлениями), включая псориаз, воспалительные заболевания кишечника, увеит, которые являются зарегистрированными показаниями для назначения этих препаратов

Уровень достоверности доказательств – III, уровень убедительности рекомендации – С

- ЭТЦ может индуцировать развитие увеита

- Имеются данные о возможности прогнозирования ответа на ЦЗП в качестве «первого» из ингибиторов ФНО-α на



основании ответа на терапию этим препаратом через 3 месяца

Уровень достоверности доказательств – III, уровень убедительности рекомендация – C

- Имеются данные об относительной безопасности применения ЦЗП при беременности.
- ЭТИ предпочтительней назначать пациентам, имеющим риск активации туберкулезной инфекции, женщинам, планирующим беременность, бессимптомным носителям вируса гепатита С (по согласованию с гастроэнтерологом)

ГИБП с другим механизмом действия (АБЦ, РТМ), а не ингибиторы ФНО- $\alpha$ , 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 ЗСН III-IV стадии (NYHA).

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация – D

- При выборе РТМ в качестве «первого» ГИБП следует принимать во внимание следующие факторы [33]:

- Высокая эффективность при РФ/АБЦ позитивном варианте РА

- Высокая эффективность при криоглобулинемическом васкулите, связанным с носительством вируса гепатита С

- Противопоказания для назначения ингибиторов ФНО- $\alpha$ : аутоиммунные нарушения, злокачественные новообразования (в течение предшествующих 10 лет), риск реактивации латентной туберкулезной инфекции (противопоказания для туберкулостатической терапии), демиелинизирующие заболевания ЦНС (рассеянный склероз).

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

Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация – B

- 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 хлорфенамина (10 мг в/в)

- При выборе АБЦ в качестве «первого» ГИБП следует принимать во внимание следующие факторы:

- Высокая эффективность при РФ/АЦБ позитивном варианте РА

- Более низкий риск инфекционных осложнений, реактивации латентной туберкулезной инфекции, обострения ИЗЛ и кардиоваскулярных осложнений, чем на фоне лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$

**Уровень достоверности доказательств – III, уровень убедительности рекомендация – C**

- При выборе ТЦЗ в качестве «первого» ГИБП с следует принимать во внимание следующие факторы:

- Наличие у пациентов ярко выраженных конституциональных проявлений РА (боли во многих суставах, длительная утренняя скованность, слабость, похудание, бессонница, лихорадка) и лабораторных нарушений (значительное увеличение концентрации СРБ > 100 мг/л, гиперферритинемия, тяжелая анемия хронического воспаления, выявление АА амилоидоза)

- Высокая эффективность монотерапии ТЦЗ у пациентов, имеющих противопоказания или плохую переносимость МТ

**Уровень достоверности доказательств – III, уровень убедительности рекомендация – C**

- Лечение ТЦЗ эффективно при болезни Стилла взрослых.

- На фоне лечения ТЦЗ необходим тщательный мониторинг абсолютного числа нейтрофилов, тромбоцитов, печеночных ферментов, липидного профиля (каждый месяц в течении

первых 6 месяцев терапии)

- При снижении числа нейтрофилов ( $< 0.5 \times 10^9/\text{Л}$ ) и тромбоцитов ( $< 50 \times 10^3/\text{Л}$ ) и печеночных ферментов ( $> 5 \text{ ВГН}$ ), лечение ТЦЗ следует прекратить.

- Поскольку ТЦЗ снижает выраженность клинических и лабораторных проявления, характерные 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 (см. Приложение Г. 3)

- В случае достижения ремиссии (длительность не менее 6 месяцев на фоне терапии), после отмены ГК (или продолжения их приема в дозе  $< 5 \text{ мг/день}$ ), возможно постепенное тщательно контролируемое снижение («титрование») дозы или отмена ГИБП [9,34]

**Уровень достоверности доказательств – III, уровень убедительности рекомендация – C**

**Комментарии:** *Возможность отмены ГИБП более вероятна у пациентов с ранним РФ/АЦЦП негативным вариантом РА*

*Для поддержания ремиссии после снижения дозы (или отмены) ГИБП 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 ГИБП) в стандартной дозе приводит к быстрому подавлению активности воспаления у большинства больных.*

*При развернутом РФ/АЦЦП позитивном варианте РА отмена ГИБП 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)

**Уровень достоверности доказательств – III, уровень убедительности рекомендация – C**

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

### **3.2. 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, дебридмент, остеотомия, остеопластика, эндопротезирование суставов. Хирургическая коррекция улучшает функциональную способность больных в среднесрочной перспективе

**Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация – D**

Общие рекомендации, касающиеся лечения пациентов с РА в периоперационном периоде, суммированы **в приложении Г12.**

- Лечение МТ относительно безопасно и его следует продолжить в периоперационном периоде

**Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендация – A**

**Комментарии:** *Отмена МТ может вызвать обострение заболевания в послеоперационном периоде и тем самым ухудшить результаты оперативного лечения*

*Целесообразно временно прервать лечение МТ у пациентов с тяжелым нарушением функции почек*

- Прием ГИБП следует приостановить на время, зависящее от фармакокинетических особенностей лекарственного препарата (в 3-5 раз больше периода полужизни препарата),

индивидуальных особенностей больного, характера операции и возобновить при отсутствии данных о наличии инфекции и при удовлетворительном заживлении операционной раневой поверхности

**Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендация - A**

- Лечение ГК следует продолжить в прежней дозе.

Необходимо назначение заместительной терапии в день оперативного вмешательства (в/в инфузии гидрокортизона 25-100 мг или 6-МПРЕД – 5-30 мг в зависимости от тяжести операции).

### **3.3. Иное лечение**

Образовательные программы

- Образовательные программы, направленное на поддержание трудоспособности и функционального статуса, помогающие справиться с болью и снизить инвалидность являются дополнительным компонентом комплексного ведения РА

**Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация - B.**

- На ранней стадии РА должны быть определены сроки и формат обучения, исходя из индивидуальных потребностей больного.

**Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендация - A**

- Обучение должно проходить в разные периоды течения заболевания и быть основанным на когнитивно-поведенческой модели

**Уровень достоверности доказательств – III, уровень убедительности рекомендация - C**

- Рекомендованы индивидуально ориентированные образовательные программы, разработанные в соответствии с потребностями пациента.

**Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация - B**

**Комментарии:** Больного необходимо обеспечить информацией о заболевании, принципах терапии и исходах, физической активности в повседневной жизнедеятельности. Обучение стратегиям защиты суставов, энергосбережения и выполнению домашних силовых и увеличивающих диапазон движений упражнений должно применяться для поддержания функционального статуса пациентов.

Образовательные программы повышают уровень знаний о РА, «самоэффективность», социальную адаптацию, возможность самоконтроля над заболеванием, приверженность к медикаментозной терапии, стратегиям защиты суставов, энергосбережения, использованию вспомогательного бытового адаптивного оборудования и ортезов, регулярным занятиям ЛФК, в том числе на ранней стадии заболевания

Образовательные программы должны обязательно акцентировать внимание на повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний при РА (B).

Необходима поддержка со стороны пациентских организаций и обучение основным принципам «самоуправления» заболеванием с момента постановки диагноза.

## 4. Реабилитация

- Рекомендовано назначение лечебной физической культуры (ЛФК)
- **Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация – B**
  - С момента установления диагноза рекомендуется применять аэробные тренировки, сначала под руководством инструктора, затем дома с профессиональной поддержкой, которые могут сочетаться с силовыми упражнениями, комплексами для улучшения ловкости и моторики кистей

**Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация – B**

**Комментарии:** *Динамические, силовые и аэробные тренировки, адаптированные к потребностям и возможностям пациента, улучшают силу мышц, аэробные возможности, психологическое состояние и общий физический статус без усиления активности заболевания и деструкции суставов в краткосрочной перспективе.*

- Эрготерапия (ЭТ) рекомендована как дополнение к медикаментозному лечению. При функциональных ограничениях при РА необходима ЭТ, обучающая правильному поведенческому стереотипу.

**Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация – B**

**Комментарии:** ЭТ оказывает положительное влияние на функциональный и психологический статусы, повышает «самоэффективность», уровень бытовой активности, социальную и профессиональную адаптацию.

Раннее обучение методам защиты суставов, стратегиям энергосбережения, изменение поведенческого стереотипа, применение вспомогательных устройств улучшают функциональный статус в долгосрочной перспективе.

- Ортезирование кисти и лучезапястного сустава положительно влияет на боли и функцию кисти.
- Эффективен уход за стопами и ортезирование стоп.
- При боли и/или деформациях суставов стопы рекомендованы ортопедические стельки и ортопедическая обувь.
- В отношении эффективности физиотерапии при РА данные противоречивы, на основании их невозможно ни рекомендовать, ни отвергнуть данные методики. Пациенты должны быть проинформированы о существующих физиотерапевтических методах, но доказательной базы их эффективности недостаточно, в выборе физиотерапевтического метода должны учитываться предпочтения пациента.
- Бальнеотерапия (БТ) является дополнительным методом лечения РА. БТ может применяться при полиартрите с низкой активностью для усиления положительного влияния на боль, функциональный статус и «самоэффективность».

эффективность».



## 5. Профилактика

- Первичная профилактика не разработана. Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.), отказаться от курения, стремиться к поддержанию нормальной массы тела

**Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация - D.**

- Вторичная профилактика осложнений основана на подавлении воспаления. Достижение низкой активности или ремиссии снижает смертность и позволяет в определенной степени контролировать развитие кардиоваскулярной патологии

**Уровень достоверности доказательств – III, уровень убедительности рекомендация - C**

## **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

Коморбидность [13,35,36]

Характер сопутствующих (коморбидных) заболеваний имеет важнейшее значение для выбора тактики лечения с точки зрения, как эффективности, так и безопасности терапии.

- Высокая активность болезни ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярной патологии, а эффективная терапия, в первую очередь МТ и ингибиторами ФНО-а, снижает риск кардиоваскулярной патологии [13,35,36]

**Уровень достоверности доказательств – III, уровень убедительности рекомендация - C**

- Длительный прием ГК ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений и летальности.

**Уровень достоверности доказательств – III, уровень убедительности рекомендация - C**

- У пациентов с ЗСН III-IV ФК (НУНА) прием ингибиторов ФНО-а не рекомендуется из-за риска развития декомпенсации кровообращения[13,35,36]

**Уровень достоверности доказательств – III, уровень убедительности рекомендация - C**

- На фоне активной противовирусной терапии возможно назначение БПВП и ГИВП (определенное предпочтение может быть дано ЭТЦ и АБЦ) пациентам, являющимся носителями вируса гепатита В (анти-НВс, анти-НВs, отрицательные результаты НВs, нормальные печеночные пробы)

**Уровень достоверности доказательств – III, уровень убедительности рекомендация - C**

- У пациентов РА, являющихся носителями вируса гепатита С, не получающих противовирусную терапию, рекомендуется

применять СУЛЬФ и ГХ, а не МТ и ЛЕФ; данные, касающиеся применения ГИБП, противоречивы

**Уровень достоверности доказательств – III, уровень убедительности рекомендация - C**

- Больным РА, страдающим любыми злокачественными новообразованиями, лечение БПВП (за исключением ГХ и СУЛЬФ) и ГИБП рекомендовано приостановить на время проведения химиотерапию и радиотерапию и в последующем проводить при консультативной поддержке врача-онколога.

**Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация - D**

- У больных РА с немеланомным раком кожи и солидные опухоли в анамнезе рекомен прием БПВП, а ГИБП следует применять с осторожностью.

**Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация - D**

- У больных РА, имеющих анамнестические данные о наличии лимфопролиферативных заболеваний, возможен прием ГХ, СУЛЬФ, РТМ, лечение ингибиторами ФНО-а не рекомендуется, другие БПВП и ГИБП следует назначать с осторожностью.

**Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация - D**

#### Вакцинация

Поскольку БПВП и ГИБП обладают способностью подавлять поствакцинальный иммунитет, всем больным РА начала лечения этими препаратами рекомендуется:

- Вакцинация (инактивированные вакцины) против инфекции вирусом гриппа и пневмококковой инфекции

**Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация - B**

- Вакцинация против инфекции вирусом гепатита В рекомендуется в группах высокого риска (медицинские работники и др.)

- Вакцинация против инфекции вирусом опоясывающего герпеса (herpes zoster) рекомендуется пациентам, старше 60 лет

**Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация - D**

- Вакцинация живыми вакцинами (корь, краснуха, паротит, полиомиелит, ротавирусы, желтая лихорадка и др.) на фоне лечения ГИБП противопоказана

**Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендация - A**

- Вакцинация возможно после отмены ГИБП: АБЦ (через 3 месяц), АДА (через 3 месяца), ЭТЦ (через 1 месяц), ИНФ (через 6 месяц), РТМ (через 12 месяцев), ТЦЗ (через 3 месяца)

**Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация – B**

### **Постановка диагноза**

Диагноз РА следует стремиться поставить как можно раньше, желательно в течении первых 1-3 месяца от появления первых симптомов болезни [5,6]. Для постановки диагноза рекомендуется учитывать Классификационных критериев РА ACR/EULAR, 2010) [7] (*См. Приложение Г1*).

При поставке диагноза РА необходимо учитывать три основных фактора:

1. Выявить у больного 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.
- Основное значение имеет определение числа воспаленных суставов, которое учитывает, как припухлость, так и болезненность сустава, выявляемых при объективном исследовании.
  - Оценка статуса больного основывается на выделении 4 категорий суставов:

### Суставы исключения:

- Не учитываются изменения дистальных межфаланговых суставов, первый

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, 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, грудинно-ключичный и др.)

- Условно выделяют четыре категории пациентов, имеющих высокую вероятность развития РА, но которые не соответствуют критериям диагноза РА (ACR/EULAR, 2010) на момент первичного обследования:
- Больные, у которых при рентгенологическом исследовании выявляются «типичные» для РА эрозии в мелких суставах кистей и/или стоп.
- Больные с развернутым РА, которые ранее соответствовали классификационным критериям этого заболевания (ACR, 1987) [8]
- Больные с ранней стадией РА, которые на момент осмотра не полностью соответствуют классификационным критериям РА. В этом случае диагноза РА основывается на кумулятивной оценке клинико-лабораторных признаков РА, выявленных за весь период наблюдения.
- Больные с НДА, характер поражения суставов у которых не соответствует критериям РА (или какой-либо другого заболевания) в течение длительного времени. У этих

пациентов необходимо учитывать наличие факторов риска развития РА, основными из которых являются обнаружение РФ и/или АЦБ.

- В качестве основного метода оценки активности воспаления при РА рекомендуется применять индекс DAS28 [3]. (см. Приложение Г2)

**Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D.**

**Комментарии:** Формула для вычисления DAS28:

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

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 состояния 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 -  $DAS28 > 2.6 < 3.1$

Умеренная активность –  $DAS28 > 3.1 < 5.1$

Высокая активность –  $DAS28 > 5.1$

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.

- В

# Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий	Уровень доказательности	Уровень рекомендаций
1	Выполнено исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ)	1a	A
2	Выполнено исследование С-реактивного белка в сыворотке крови количественным методом	1a	A
3	Выполнена оценка числа болезненных и припухших суставов	1a	A
4	Достигнуто уменьшение количества болезненных и припухших суставов по сравнению с исходным уровнем на 20%	1a	A
5	Проведена терапия БПВП и/или тсБПВП и/или ГИБП	1b	A
6	Достигнуто снижение ООЗБ по ВАШ на 20%	1a	A



# Список литературы

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008.С. 290–331
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S140-6736\(16\)30173-7](http://dx.doi.org/10.1016/S140-6736(16)30173-7)
3. Fransen J ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fransen%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=19962619](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fransen%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19962619)), van Riel PL ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20Riel%20PL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=19962619](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20Riel%20PL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19962619)). The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Rheum Dis Clin North Amer 2009;35:745-57, vii-viii. doi: 10.1016/j.rdc.2009.10.001.
4. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum. 2011;63:573–86
5. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis 2002;61:4 290-297 doi:10.1136/ard.61.4.290
6. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2007; 66:34–45.
7. Aletaha D, Neogri T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62:2569–81
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988;31:315-24.

9. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7
10. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with systemic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73:492–509.
11. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52:477–494.
12. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51:609–622.
13. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2016; 68: 1-26. Doi: 10.1002/art.39489.
14. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:3–5
15. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Баринов А.Н., Барулин А.Е., Давыдов О.С., Данилов А.Б., Журавлева М.В., Заводовский Б.В., Копенкин С.С., Кукушкин М.Л., Парфенов В.А., Страхов М.А., Тюрин В.П., Чичасова Н.В., Чорбинская С.А. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54:247-265. DOI:10.14412/1995-4484-2016-247-265
16. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. *Научно – практическая ревматология* 2012;51 (приложение):1-24
17. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология* 2014; 52: 8-26.

18. Molina JT, Garcia FJB, Alen JC, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration routes. *Rheumatol Clin* 2015;11:3-8
19. Visser K, Katchhamart W, Losa E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systemic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1086-1093.
20. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and rout of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systemic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1094-1099
21. Singh JA, Furst D, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 625-639.
22. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) – место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология* 2015;53:238-250
23. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptable low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: view points from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 952-957. Doi:10.1136/annrheumdis-2015-208916
24. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed [online], (2016).
25. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013.
26. Nam JL, Ramiros S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations

for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014 73:516-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204577.

27. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomilison G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systemic review and network meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1777. Doi:10.1136/bmj.i1777
28. Choy E, Aletaha D, Behrens F, Finckh A, Gomez-Reino J, Gottenberg JE, Schuch F, Rubbert-Roth A. Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016 Aug 21. pii: kew271.
29. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52: 209-221.
30. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs—a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 529-535. doi10.1136/annrheumdis-2013-204575.
31. Woodrick RS, Ruderman EM. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7, 639-652
32. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 612-627. Doi:10.1038/nrrheum.2014.123.
33. Анти-В клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Под редакцией Е.Л. Насонова. Москва. «ИМА-ПРЕСС» 2011, стр 592.
34. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis* 2016;10:1-10. Doi.10.1136/annrheumdis-2016-209201.
35. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. Evidence-based recommendations for the management of comorbidities in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic

arthritis: expert opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol* 2015;42:1767–80.

36. Richards JS ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Richards%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26282936](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Richards%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26282936)),  
Dowell SM ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dowell%20SM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26282936](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dowell%20SM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26282936)),  
Quinones ME ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Quinones%20ME%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26282936](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Quinones%20ME%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26282936)),  
Kerr GS ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kerr%20GS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=26282936](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kerr%20GS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26282936)).  
How to use biologic agents in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid disease. *BMJ* 2015;17;351:h3658. doi: 10.1136/bmj.h3658.

# Приложение А1. Состав рабочей группы

1. Насонов Евгений Львович – академик РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.
2. Каратеев Дмитрий Евгеньевич – ВрИО директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», руководитель отдела ранних артритов, доктор медицинских наук, г. Москва.
3. Мазуров Вадим Иванович - академик РАН, Президент ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России, заведующий НИЛ ревматологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург
4. Амирджанова Вера Николаевна – руководитель лаборатории изучения качества жизни и восстановительного лечения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, г. Москва.
5. Белов Борис Сергеевич – руководитель лаборатории изучения роли инфекций ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, г. Москва.
6. Жиляев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, Медцентр ЕМЦ, г. Москва
7. Лукина Галина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ Московский городской научный центр ДЗМ, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва.
8. Лучихина Елена Львовна – ведущий научный сотрудник отдела ранних артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», кандидат медицинских наук, г. Москва.

9. Муравьев Юрий Владимирович - руководитель лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.
10. Сигидин Яков Александрович – ведущий научный сотрудник отдела ранних артритов ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.
11. Чичасова Наталья Владимировна – профессор кафедры ревматологии ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Все члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке клинических рекомендаций по ведению больных ревматоидным артритом.

# Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врач-ревматолог;
2. Врач-терапевт.
3. Семейный врач

**Таблица Па. Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств**

Уровни достоверности	Описание
<b>1a</b>	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
<b>1b</b>	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или как минимум одно проведенное РКИ с низким риском систематических ошибок
<b>2a</b>	Проведенное как минимум одно РКИ без рандомизации, низкий уровень ошибки
<b>2b</b>	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
<b>3</b>	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев, исследования случай-контроль)
<b>4</b>	Мнение экспертов/клинический опыт, наблюдения

**1. Приложение ПУровни убедительности рекомендаций с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций**

Уровни убедительности	Описание
<b>A</b>	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1a , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1b, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
<b>B</b>	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2b, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1a или 1b



<b>C</b>	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2a, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2b
<b>D</b>	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2a

**Порядок обновления клинических рекомендаций – не реже одного раза в два года.**

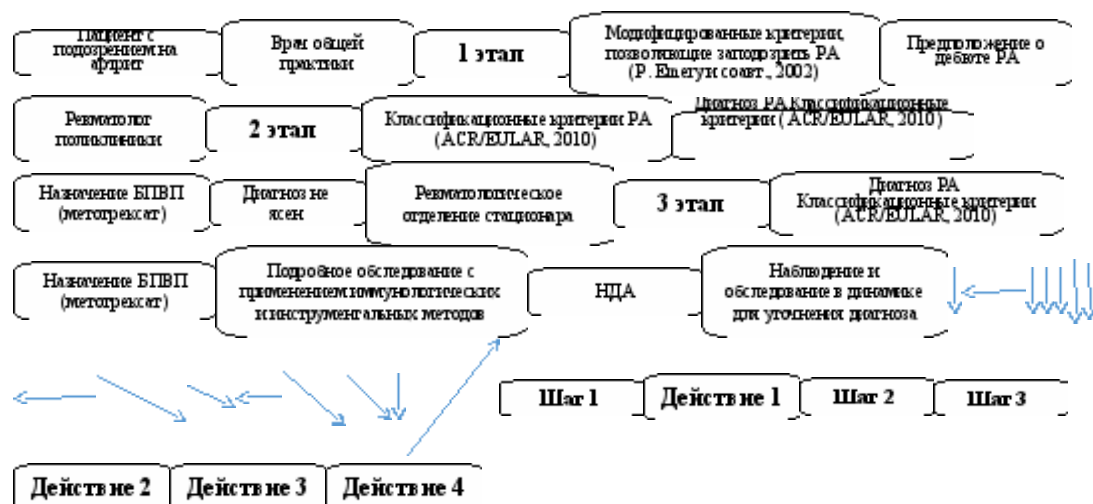
# Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Стандарт оказания первичной медицинской помощи при ревматоидном артрите (Приказ МЗ РФ № 1470н от 24 декабря 2012 г.);
2. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Ревматология» (Приказ МЗ РФ № 900н от 12 ноября 2012 г.).
3. Критерии оценки качества медицинской помощи (Приказ МЗ РФ № 520н от 15 июля 2016 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».)
4. Программы Госгарантий по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи по специальности ревматологии и дерматовенерологии (Постановление Правительства от 19 декабря 2015г. №1382).

# Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

## Б.1. Алгоритм ранней диагностики ревматоидного артрита на этапах оказания медицинской помощи

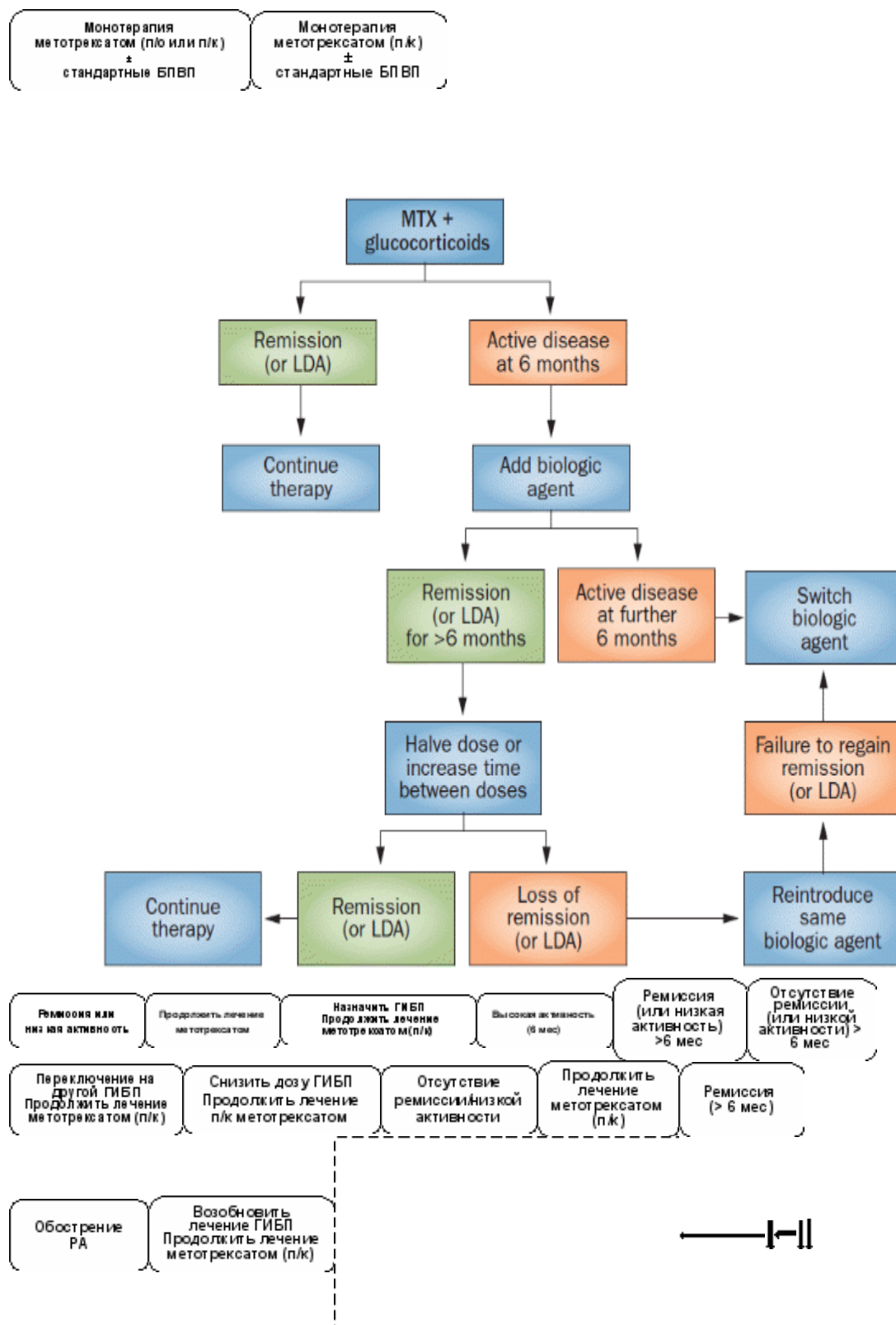


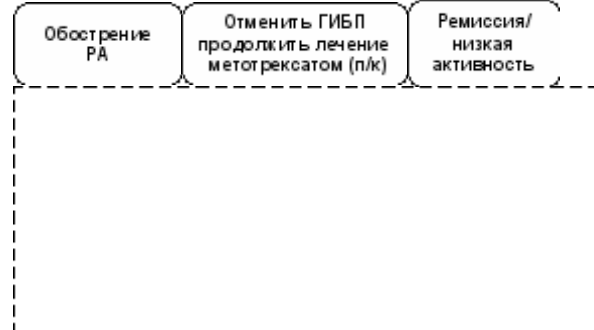
## Б.2. Алгоритм применения ГИБП при РА.

Препараты										
<b>Инфликсимаб (в/в)</b> 3 мг/кг; 0, 2, 6 недель, затем каждые 8 недель	●	●				●				
<b>Адалимумаб (п/к)</b> 40 мг; каждые 2 недели	●		●		●		●		●	
<b>Этанерцепт (п/к)</b> 50 мг; каждую неделю	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
<b>Голимумаб (п/к)</b> 2 мг/кг; 0, 4 недели, затем каждые 8 недель	●			●						
<b>Цертолизумаба пегол (п/к)</b> 400 мг; 0, 2, 4 недели, затем каждые 4 недели	●	●		●					●	
<b>Абатацепт (в/в)</b> 10 мг/кг; 0, 2, 4 недели, затем каждые 4 недели <b>Абатацепт (п/к)</b> 125 мг; каждую неделю	●	●		●					●	

<b>Тоцилизумаб (в/в)</b> 4 или 8 мг/кг; каждые 4 недели <b>Тоцилизумаб (п/к)</b> 162 мг; каждую неделю										
<b>Ритуксимаб (в/в)</b> 1000 (500) мг; 2 раз в 2 недели										
Сроки введения препаратов	0	1 месяц	2 месяц	3 месяц	4 месяц	5 месяц	6 месяц			

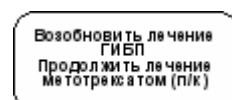
### Приложение Б.3. Алгоритм индукции ремиссии и поддерживающей противоревматической терапии при РА.





**Ранний РА**

**Развернутый РА**

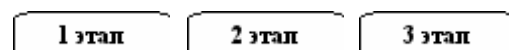


**Умеренная/ низкая активность**

**Высокая активность**



**± глюкокортикоиды +**



# Приложение В. Информация для пациентов

**Ревматоидный артрит** – аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов.

Ревматоидный артрит является довольно распространенным заболеванием, в России им страдает около 1% населения. Заболеть ревматоидным артритом может и ребенок, и старик, но преимущественно недуг поражает женщин активного возраста (женщины заболевают ревматоидным артритом в 2-3 раза чаще, чем мужчины). Пик начала заболевания 40-55 лет, по данным Института ревматологии, средний возраст начала болезни – 47 лет.

Врачам до сих пор не ясно, что является причиной заболевания. Известно только, что некоторые люди генетически предрасположены к ревматоидному артриту, однако болезнь не передается от родителей к детям напрямую. У 20-30% пациентов болезнь начинается после перенесенной инфекции, чаще всего носоглоточной. В то же время многолетние поиски специфического микроорганизма, вызывающего ревматоидный артрит, не привели к успеху, поэтому нет оснований считать эту болезнь инфекционной. Также доказано, что курение увеличивает риск развития ревматоидного артрита. Примерно у трети больных первые симптомы появляются среди полного здоровья, без видимой причины.

Несмотря на то, что истинная причина ревматоидного артрита неизвестна, ученым-медикам удалось раскрыть многие глубокие механизмы развития болезни. Сущность этого тяжелого заболевания состоит в нарушении работы иммунной системы организма. В результате некоторые иммунные клетки начинают вырабатывать слишком много веществ, вызывающих воспалительную реакцию, и тем самым повреждают свои собственные ткани. Это очень важный момент, который должны понимать пациенты – в основе ревматоидного артрита лежит не «пониженный иммунитет», а избыточная иммунная реакция! Поэтому основные лечебные мероприятия состоят не в

«поднятии иммунитета», как многие думают, а в нормализации работы иммунной системы путем избирательного подавления ненормально активных клеток.

Ревматоидный артрит приводит к хроническому воспалению суставов, поражаются околосуставные и некоторые другие ткани, органы и системы организма, поэтому ревматоидный артрит относят к системным (поражающим весь организм, а не какой-либо конкретный орган) заболеваниям. Эта болезнь, как правило, имеет прогрессирующее течение, изредка прерывающееся ремиссиями (периодами временного улучшения). После стрессов, простуд или переохлаждений состояние больного может существенно ухудшаться. Со временем к поражению суставов присоединяются различные осложнения. Может развиваться ревматоидное поражение сердца, легких, сосудов и других органов. При отсутствии активного современного лечения почти половина больных в течение первых пяти лет после постановки диагноза получает инвалидность. Ревматоидное воспаление способствует развитию атеросклероза и как следствие – инфаркта миокарда, инсульта, укорачивая продолжительность жизни на 8-10 лет.

Основными симптомами в начале болезни, как правило, являются боль, отечность, утренняя скованность в симметричных суставах кистей, лучезапястных суставов, повышение температуры кожи над ними. Со временем в процесс могут вовлекаться стопы, голеностопные, коленные, локтевые суставы. У некоторых пациентов, наоборот, первыми могут поражаться суставы ног (коленные, голеностопные), и только затем – рук. Эти признаки легко спутать с симптомами других заболеваний суставов, поэтому точный диагноз устанавливает только врач-ревматолог на основании детального клинического осмотра, инструментального обследования и наличия специфических лабораторных показателей.

Воспаление сустава проявляется его опуханием, болезненностью и иногда краснотой. Хроническое воспаление сустава приводит к разрушению суставного хряща и возникновению деформации сустава, что в свою очередь, нарушает его функцию – возникают боли при движении и тугоподвижность.

Симптомы ревматоидного артрита обычно бывают стойкими и без лечения не исчезают, но на короткое время в начале заболевания возможны периоды некоторого улучшения

самочувствия. Самопроизвольная ремиссия (то есть состояние длительного значительного улучшения) возникает очень редко. Без лечения закономерно наступает обострение, активность заболевания возрастает, и самочувствие снова ухудшается. Периоды обострения характеризуются слабостью, потерей аппетита, повышением температуры, мышечными и суставными болями, а также скованностью суставов, обычно наиболее выраженной в утренние часы после пробуждения или после периодов отдыха.

Внесуставные (системные) проявления ревматоидного артрита обычно развиваются у длительно болеющих пациентов, но иногда встречаются с самого начала болезни. Специфическим симптомом ревматоидного артрита являются ревматоидные подкожные узелки, которые чаще всего образуются на локтях, но могут появиться и в других местах. Редким тяжелым осложнением ревматоидного артрита является васкулит (воспаление сосудов). Данное заболевание нарушает кровоснабжение органов и тканей, чаще всего васкулит проявляется образованием темных некротических областей и язв на пальцах рук и на ногах. Воспаление желез глаз и слизистой рта приводит к появлению сухости этих органов, данное заболевание носит название «синдром Шегрена». Ревматоидное воспаление оболочки легких (плевры) называется плеврит, но клинически редко проявляется. В основном это обнаруживается при рентгенологическом обследовании. Подобное воспаление может наблюдаться и в сердечной оболочке (перикардит). Сами легкие тоже могут подвергаться воспалению, в них образуются ревматоидные узелки.

Хроническое воспаление при ревматоидном артрите может привести к снижению гемоглобина в крови – развитию анемии. Может также наблюдаться повышение (при обострениях) и понижение числа лейкоцитов (белых кровяных клеток)

Такое разнообразие симптомов и вариантов болезни нередко делает диагностику сложной, поэтому хочется еще раз подчеркнуть, что грамотно установить диагноз ревматоидного артрита может только квалифицированный специалист-ревматолог.

## **Диагностика**



При развитии боли и припухании суставов необходимо как можно скорее обратиться к ревматологу.

Из практики хорошо известно, что многие пациенты при возникновении первых симптомов артрита долго занимаются самолечением, обращаются к врачам других специальностей (терапевтам, хирургам, травматологам, неврологам), поэтому точный диагноз устанавливается поздно – через 5-6 месяцев, а то и более. Соответственно поздно начинается лечение. За эти полгода могут вовлекаться в воспалительный процесс новые суставы, могут сформироваться необратимые изменения в них (эрозии, контрактуры). Поэтому раннее обращение к ревматологу – ключевой момент для успешного лечения. По современным рекомендациям, для максимальной эффективности терапии она должна быть начата в течение первых 6-12 недель от появления первых симптомов.

Ревматолог проводит осмотр суставов, кожи, других органов и систем. Затем назначается определенный спектр анализов для подтверждения диагноза и определения степени активности заболевания, рентгенография и другие методы исследования. Распознавание РА проводится на основании оценки врачом поражения суставов, обнаружения эрозий суставных поверхностей при рентгенологическом исследовании, выявления в сыворотке крови ревматоидного фактора (особого белка, который появляется у большинства пациентов). В крови повышается СОЭ, уровень фибриногена, С-реактивного белка.

К сожалению, абсолютно специфических (патогномоничных) признаков ревматоидного артрита не существует. Так, анализ крови на ревматоидный фактор у некоторых пациентов на протяжении всей жизни бывает стойко отрицательным, хотя по другим симптомам у них – явный ревматоидный артрит. Поэтому диагностика всегда осуществляется по комплексу данных, полученных при обследовании, а не с помощью какого-либо одного анализа или исследования.

У 30% больных с подозрением на ревматоидный артрит диагноз не удается уточнить при первом визите к врачу, требуется проведение повторных обследований, наблюдение за пациентом.

В настоящее время для ранней диагностики ревматоидного артрита все более широко применяются новые иммунологические и инструментальные методы исследования.

Анализ крови на антицитруллиновые антитела – новый лабораторный тест, помогающий в тех случаях, когда результат исследования на ревматоидный фактор отрицателен или сомнителен. Магнито-резонансная томография (МРТ) суставов способна выявить характерные для артрита изменения значительно раньше, чем обычное рентгеновское исследование. Ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов хорошо выявляет наличие жидкости в суставе, очагов воспаления в околосуставных тканях. Применение новых методик не исключает, а дополняет стандартное обследование в сложных случаях.

## Медикаментозное лечение

Медикаментозная терапия является главным методом лечения ревматоидного артрита. Это единственный способ, позволяющий затормозить развитие воспалительного процесса и сохранить подвижность в суставах. Все другие методики лечения – физиотерапия, диета, лечебная физкультура – являются только дополнительными и без медикаментозного лечения не способны оказать существенное влияние на течение болезни.

Основная цель лечения – замедлить и, возможно, остановить прогрессирование болезни, сохранить функцию суставов и улучшить качество жизни пациента. Для этого необходимо подавить воспалительный процесс, снять боль, предупредить обострения и осложнения.

При условии ранней диагностики и раннего начала медикаментозной терапии современными противоревматическими препаратами более, чем у 50% больных удается добиться клинической ремиссии, то есть состояния, когда активное воспаление в суставах отсутствует, а пациент чувствует себя практически здоровым. В то же время ревматоидный артрит – хроническое заболевание, склонное к обострениям, поэтому для поддержания достигнутого успеха требуется длительная терапия поддерживающими дозами лекарств, а вопрос о возможности полного излечения до настоящего времени остается открытым.

В основе лечения РА лежит применение базисных противовоспалительных препаратов. К ним относят большое число разнообразных по химической структуре и фармакологическим свойствам лекарственных средств, таких как, метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и т.д. Их объединяет

способность в большей или меньшей степени и за счет различных механизмов подавлять воспаление и/или патологическую активацию системы иммунитета.

Наиболее активным из базисных противовоспалительных препаратов являются метотрексат, с которого обычно начинается терапия ревматоидного артрита. Генно-инженерные биологические препараты, как правило, добавляются к этим метотрексату или другим препаратам (например, лефлуномиду) при недостаточной эффективности.

Лечебное действие метотрексата развивается медленно (за 1,5-2 месяца и более), но зато является очень стойким. Максимальное улучшение достигается обычно к 6-му месяцу лечения, хороший клинический эффект наблюдается у 60-70% больных. Для улучшения переносимости лечения или более быстрого достижения эффекта рекомендуется применение подкожной лекарственной формы метотрексата. На фоне лечения метотрексатом обязателен прием фолиевой кислоты не менее 5 мг в неделю, не ранее чем через сутки после приема метотрексата.

При наличии противопоказаний для применения метотрексата или плохой переносимости лечения, возможно назначение лефлуномида или сульфасалазина.

Для сохранения достигнутого улучшения поддерживающие (низкие) дозы этих препаратов больной должен принимать длительно (при необходимости – несколько лет).

В целом лечение этими препаратами хорошо переносятся, однако требуют контроля в отношении картины крови, функции печени.

Современным методом лечения ревматоидного артрита является применение так называемых генно-инженерных биологических препаратов. Генно-инженерные биологические препараты (не путать с биологически активными добавками!) – это белковые молекулы, получаемые с использованием сложнейших биотехнологий, которые избирательно подавляют активность веществ (медиаторов), участвующие в развитии хронического воспаления. В России их для лечения ревматоидного артрита зарегистрировано несколько генно-инженерных биологических препаратов: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаб, абатацепт, тоцилизумаб, ритуксимаб. Генно-инженерные биологические препараты являются

сильнодействующими, они применяются в виде подкожных инъекций или внутривенных вливаний. Совсем недавно появился новый препарат тофацитиниб, который назначается в виде таблеток, но по действию близок к генно-инженерным биологическим препаратам.

Быстрый противовоспалительный эффект могут давать глюкокортикоидные гормоны. Обычно глюкокортикоидные препараты (преднизолон или метилпреднизолон) назначают при высокой активности болезни в низких дозах (не более 2 таблеток в день), с последующим снижением дозы до 1 или менее таблеток, или полностью отменяются при достижении эффекта. Поэтому при современных подходах к лечению бытующее мнение о том, что глюкокортикоидная гормональная терапия опасна, в целом необоснованно. В то же время глюкокортикоидные гормоны требуют очень грамотного обращения (например, нельзя резко отменять препарат), поэтому решение о назначении глюкокортикоидной гормональной терапии принимается индивидуально у каждого больного. При очень высокой активности болезни может применяться пульс-терапия (введение высокой дозы гормонов внутривенно) для снятия обострения.

Нестероидные противовоспалительные препараты (сокращенно «НПВП») представляют собой важный компонент лечения ревматоидного артрита. Наиболее часто применяются диклофенак, нимесулид, мелоксикам, кетопрофен, целекоксиб для уменьшения боли и скованности в суставах. НПВП назначаются на раннем этапе болезни, когда эффект от лечения базисными противовоспалительными препаратами еще не успел развиваться и необходимо контролировать симптомы, чтобы дать больному возможность двигаться, работать, обслуживать себя. После того, как достигнуто полноценное улучшение на фоне терапии базисными противовоспалительными препаратами, НПВП у многих пациентов могут быть отменены. В то же время значительное число больных, особенно с далеко зашедшей стадией ревматоидного артрита, вынуждено продолжать лечение НПВП очень длительно, почти постоянно, из-за сохранения болевых ощущений в суставах.

Нередко пациенты самостоятельно начинают принимать эти лекарства и считают, что они хорошо помогают. Однако надо иметь в виду, что НПВП не оказывают влияния на течение болезни (преимущественно симптоматический эффект), и могут

вызывать язву желудка и желудочно-кишечные кровотечения, повышение артериального давления и др.). Наибольший риск развития побочных эффектов от НПВП имеют пожилые пациенты, курящие, страдающие заболеваниями желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Поэтому для назначения НПВП также может быть необходима консультация врача.

### **Наблюдение за состоянием пациента и контроль безопасности лечения**

Лечение ревматоидного артрита медикаментозными препаратами может давать очень хорошие результаты, но требует хорошего контроля, который должен осуществляться квалифицированным специалистом-ревматологом.

Разработана целая система такого контроля. Для получения наилучших результатов терапии врач-ревматолог осуществляет периодическую оценку ее эффективности. Пациент должен посещать врача не реже чем 1 раз в 3 месяца в начале лечения. Помимо осмотра, назначаются анализы крови, ежегодно делаются рентгеновские снимки суставов для оценки прогрессирования болезни.

На каждом визите в зависимости от активности воспалительного процесса и других показателей схема лечения по решению ревматолога может меняться (может быть снижена или повышена доза лекарств, могут быть добавлены новые препараты и т.д.). При этом чрезвычайно важны доверительные отношения между больным и врачом, понимание того, что лечение – сложная и серьезная работа, часто требующая усилий и терпения. После достижения хорошего эффекта от терапии на фоне поддерживающих доз препаратов рекомендуется показываться ревматологу не реже чем 1 раз в 6 месяцев.

Другая сторона контроля – оценка показателей, позволяющих обеспечить безопасность лечения. Схема контроля безопасности зависит от того, какие препараты назначены больному. Так, при приеме метотрексата или лефлуномида контролируют функцию печени, число кровяных клеток. При назначении генно-инженерных биологических препаратов их внутривенное введение проводится в условиях специально оборудованного процедурного кабинета под наблюдением врача. Все генно-инженерные биологические препараты и тофацитиниб могут

снижать сопротивляемость к инфекциям. Для пациентов, длительно принимающих НПВП, при необходимости должна проводиться гастроскопия.

Имеются ограничения, связанные с лечением. На фоне терапии метотрексатом и лефлуномидом не рекомендуется прием алкоголя. Целесообразно избегать контакта с инфекционными больными. Большинство противовоспалительных средств требует предохранения от беременности (она возможна после отмены лечения).

Существует ряд методов, улучшающих переносимость некоторых лекарств. Для уменьшения негативного влияния на желудок вместе с нестероидными противовоспалительными препаратами могут назначаться противоязвенные средства (чаще всего – омепразол). Для улучшения переносимости метотрексата рекомендуют применение особого витамина – фолиевой кислоты. При назначении стероидных гормонов параллельно даются препараты кальция и другие средства для профилактики остеопороза – ослабления костной ткани, которое может возникать при длительной гормональной терапии. Для защиты от инфекций применяются специальные вакцины.

К сожалению, во многих случаях пациенты с излишней опаской относятся к лекарственной терапии, бытует мнение о том, что «химия одно лечит, другое калечит». Это в корне неверно по целому ряду причин. Во-первых, несмотря на действительно возможное возникновение нежелательных реакций, вероятность их развития относительно невелика, большинство пациентов может проводить лечение длительно без каких-либо нежелательных реакций. Во-вторых, для большинства медикаментозных препаратов система контроля хорошо разработана (она описана детально в справочниках и вкладышах в упаковке) и позволяет активно выявлять нежелательные реакции еще до того, как они становятся опасными для здоровья. В-третьих, риск развития осложнений самого заболевания гораздо серьезнее риска развития нежелательных реакций терапии.

### **Нефармакологические методы лечения**

Помимо медикаментозного лечения рекомендуется следить за собственным рационом, а также выполнять лечебные упражнения.

Диета больного ревматоидным артритом должна быть полноценной, с достаточным количеством белка и кальция. Это важно по нескольким причинам: 1) при активном воспалении в организме повышен расход энергии и белка; 2) при ревматоидном артрите быстро развиваются мышечные атрофии (резкое похудание и ослабление мышц), которые способствуют появлению деформаций суставов; 3) противовоспалительные препараты способны ослаблять слизистую оболочку желудка и кишечника, и естественная защита в этом случае – достаточное количество белка в пище; 4) белок и кальций – профилактика остеопороза (нарушения структуры костной ткани, сопровождающего артрит). Предпочтение отдается белкам животного происхождения: это молоко, молочнокислые напитки, творог, сыр, яйца, мясо, рыба. Следует избегать острых блюд. Блюда из мяса и рыбы отвариваются в воде, готовятся на пару, тушатся, запекаются в духовом шкафу.

Рекомендуется обеспечить преобладание в рационе растительных масел, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты – это может способствовать более благоприятному течению воспалительного процесса.

Рекомендуется достаточное количество овощей, несладких фруктов и ягод

Регулярные упражнения помогают поддерживать подвижность суставов и укрепляют мышцы. Плавание является оптимальным видом физической нагрузки, поскольку устраняет гравитационную нагрузку на суставы.

Настоятельно рекомендуется участие в школах для больных ревматоидным артритом – это заметно повышает эффективность лечения.

# Приложение Г.

## Приложение Г1. Классификационные критерии РА (ACR/EULAR, 2010) [7]

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

## Приложение Г2. Активность болезни.

а) В качестве основного метода оценки активности воспаления при РА рекомендуется применять индекс DAS28 [3].

Формула для вычисления DAS28:

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

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.

СОЭ – скорость оседания эритроцитов по методу Вестергрена,

ООСЗ – общая оценка больным состояния 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 -  $DAS28 > 2.6 < 3.1$
- Умеренная активность –  $DAS28 > 3.1 < 5.1$
- Высокая активность –  $DAS28 > 5.1$

Общепризнанный метод оценки эффективности терапии РА основан на оценке исходного индекса DAS28 и динамики этого показателя на фоне терапии (критерии EULAR)

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

б) Рекомендуется 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 [4]:

- 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

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

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:  $> 22$

Оценка эффективности терапии по индексу CDAI:

- Удовлетворительный эффект - снижение CDAI на 7 баллов
- Хороший эффект - снижение CDAI на 15 баллов

## **Приложение ГЗ. Опросник HAQ для оценки функциональной способности в повседневной жизни у больных РА.**

Анкета оценки здоровья (HAQ) . Функциональный индекс ( FDI)

Ф.И.О. \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

В этом разделе мы стремимся узнать, как заболевание влияет на Ваши функциональные возможности в повседневной жизни. Вы можете расширить ответы дополнительными комментариями на дополнительных листах.

Пожалуйста, отметьте только один вариант ответа, который наиболее точно описывает Вашу обычную способность к самообслуживанию и выполнению других функций ЗА ПЕРИОД ПРОШЕДШЕЙ НЕДЕЛИ.

Можете ли Вы ?	Без затруднений (0)	С некоторыми трудностями (1)	С большими трудностями (2)	Не могу выполнить (3)
I. Одевание и уход за собой				
1. Самостоятельно одеться , включая завязывание шнурков на обуви и застегивание пуговиц?				
2. Вымыть голову?				
II. Вставание				
3. Встать с обычного стула без подлокотников?				
4. Лечь и подняться с кровати?				
III. Прием пищи				
5. Разрезать кусок мяса?				
6. Поднести ко рту наполненный стакан или чашку?				
7. Открыть новый пакет молока?				
IV. Прогулки				
8. Гулять по улице по ровной поверхности?				
9. Подняться вверх на 5 ступенек?				

Пожалуйста, отметьте КАКИМИ ПРИСПОСОБЛЕНИЯМИ Вы обычно пользуетесь для выполнения перечисленных выше действий:

\_\_\_\_\_ Трость (палка) \_\_\_\_\_ Специальные приспособления:

\_\_\_\_\_ Волкер\* (крючки для застегивания пуговиц, для

\_\_\_\_\_ Костыли застежки- «молния» , удлиненный рожок

\_\_\_\_\_ Инвалидная коляска для обуви и т.п)

\_\_\_\_\_ Специальная или с утолщенными ручками приспособления

\_\_\_\_\_ Специальные или с возвышенным сиденьем стулья

\_\_\_\_\_ Другие, укажите: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\*- специальная опорная рама, обычно с четырьмя точками опоры на землю, дающая опору для Ваших рук, с помощью которой облегчается пребывание в горизонтальном положении, а также Ваше передвижение.

Пожалуйста, отметьте в какой области деятельности Вы обычно **НУЖДАЕТЕСЬ В ПОСТОРОННЕЙ ПОМОЩИ**:

\_\_\_\_\_ Одевание и уход за собой \_\_\_\_\_ Прием пищи

\_\_\_\_\_ Вставание \_\_\_\_\_ Прогулки

Пожалуйста отметьте только один вариант ответа, который наиболее точно описывает Вашу обычную способность к самообслуживанию и выполнению других функций **ЗА ПЕРИОД ПРОШЕДШЕЙ НЕДЕЛИ**.

Можете ли Вы?	Без затруднений (0)	С некоторыми трудностями (1)	С большими трудностями (2)	Не могу выполнить (3)	
V. Гигиена					
10. Полностью вымыться и вытереться?					
11. Принять ванну?					
12. Сесть и встать с унитаза?					
VI. Достижимый радиус действия					

13. Достать и опустить вниз предмет весом около 2 кг (например, пакет муки), находящийся выше уровня Вашей головы?				
14. Нагнуться, чтобы поднять с пола упавшую одежду?				
VII. Сила кистей				
15. Открыть дверь автомобиля?				
16. Открыть банку с навинчивающейся крышкой, если она предварительно уже была распечатана?				
17. Открывать и закрывать водопроводный кран?				
VIII. Прочие виды деятельности				
18. Ходить по магазинам, выполнять другие поручения?				
19. Садиться и выходить из машины?				
20. Выполнять работу по дому, например, пылесосить; или в саду, во дворе?				

Пожалуйста, отметьте КАКИМИ ПРИСПОСОБЛЕНИЯМИ Вы обычно пользуетесь для выполнения перечисленных выше действий:

\_\_\_\_\_ Приподнятое сиденье для унитаза \_\_\_\_\_ Поручни для облегчения залезания/

\_\_\_\_\_ Сиденье для принятия ванны /вылезания из ванны

\_\_\_\_\_ Захват для снятия крышек \_\_\_\_\_ Удлиняющие захваты для предметов

ранее распечатанных банок \_\_\_\_\_ Удлиняющие приспособления в ванной

комнате

Другие: (укажите: \_\_\_\_\_)

Пожалуйста, отметьте в какой области деятельности Вы обычно НУЖДАЕТЕСЬ В ПОСТОРОННЕЙ ПОМОЩИ:

\_\_\_\_\_ Гигиена \_\_\_\_\_ Сила костей и открывание предметов

\_\_\_\_\_ Достижимый радиус действий. \_\_\_\_\_ Прочие виды деятельности вне и по

дому

Мы также хотим узнать испытываете ли Вы боли из-за вашего заболевания. Какой силы боль Вы испытывали НА ПРОШЛОЙ НЕДЕЛЕ?

На нарисованной ниже прямой отметьте то место, которое на Ваш взгляд соответствует силе

испытываемой Вами боли, принимая во внимание, что крайняя левая точка соответствует отсутствию боли, а крайняя правая - очень сильной боли.

БОЛЬ ОТСУТСТВУЕТ БОЛЬ КРАЙНЕ СИЛЬНАЯ

0 100

## Приложение Г4. Предварительная номенклатура базисных противовоспалительных препаратов\*[14]

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП)			
Синтетические БПВП		Генно-инженерные биологические препараты (Биологические БПВП)	
Стандартные БПВП - Метотрексат - Лефлуномид - Сульфасалазин - Гидроксихлорохин - Другие	«Таргетные» БПВП - Тофацитиниб	Оригинальные ГИБП (биологические БПВП) Ингибиторы ФНО-α: - Инфликсимаб - Адалимумаб - Голимумаб - Цертолизумаб - Этанерцепт ГИБП с другим механизмом действия: - Ритуксимаб - Абатацепт - Тоцилизумаб	Биоаналоги ГИБП (биологические БПВП)

\*Общепринятая в России номенклатура противоревматических препаратов, эквивалентная термину «болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs), принятому за рубежом.

# Приложение Г5. Нежелательные реакции, связанные с приемом метотрексата.

Нежелательные реакции	Частота, %
Отмены из-за НР	5-20
Инфекции	< 10
Тошнота (отмена МТ)	<3
Диарея <ul style="list-style-type: none"> <li>Всего</li> <li>Отмена МТ</li> </ul>	<20 <3
«Постдозовые» реакции (боли в суставах и мышцах, общее недомогание, мигрень),	10
Нарушение функции печени: <ul style="list-style-type: none"> <li>АСТ (или АЛТ)&gt;3х</li> <li>АСТ (или АЛТ)&gt;10х</li> <li>Отмена МТ</li> </ul>	<20 1 5
Поражение кожи	<30
Потеря веса	<5
Поражение легких <ul style="list-style-type: none"> <li>Всего</li> <li>Пневмонит</li> </ul>	3 1
Анемия (Отмена МТ)	1
Лейкопения (Отмена МТ)	0
Тромбоцитопения (Отмена МТ)	<1
Злокачественные опухоли	3
Лимфома	<1

# Приложение Г6. Рекомендации по профилактике и лечению нежелательных реакций, связанных с приемом МТ

Нежелательные реакции	Время развития	Рекомендации
-----------------------	----------------	--------------

Инфекция <ul style="list-style-type: none"> <li>• оппортунистические инфекции</li> </ul>	В любое время	При легкой инфекции продолжить лечение; при тяжелой инфекции прекратить лечение
Желудочно-кишечные: <ul style="list-style-type: none"> <li>• тошнота/рвота</li> <li>• язвы слизистых</li> <li>• анорексия</li> <li>• диспепсия</li> </ul>	В любое время	Переход на подкожную форму МТ; снизить дозу
Гематологические <ul style="list-style-type: none"> <li>• лейкопения</li> <li>• нейтропения</li> <li>• тромбоцитопения</li> <li>• анемия</li> </ul>	В любое время; увеличение риска у пожилых, почечной недостаточности и при назначении других препаратов с антифолатными свойствами.	Противопоказано применение котримаксозола
Кожная сыпь	В начале лечения; идиосинкразия	Снижение дозы; при выраженной кожной сыпи прекратить лечение
Поражение печени	Риск увеличен у лиц с избыточным весом, пожилого возраста, у злоупотребляющих алкоголем, носителей вируса гепатита В и С, при применении других гепатотоксичных препаратов	Прерывание лечение рекомендуется: <ul style="list-style-type: none"> <li>• у пациентов, принимающих алкоголь,</li> </ul> при инфекции вирусом гепатита В и С

## Приложение Г7. Рекомендации по контролю общего анализа крови, АСТ, АЛТ и креатинина на фоне терапии стандартными БПВП [21]

Препарат	В зависимости от длительности применения:		
	< 3 месяцев	3-6 месяцев	>6 месяцев
Метотрексат	2-4 недели	8-12 недель	12 недель
Лефлуномид	2-4 недели	8-12 недель	12 недель
Сульфасалазин	2-4 недели	8-12 недель	12 недель
Гидроксихлорохин	Нет, после исходного обследования	нет	нет

## Приложение Г8. Клинические проявления инфузионных реакций и гиперчувствительности



# (анафилаксия) на фоне лечения ГИБП

НР	Кожные и слизистые	Респираторные	Желудочно-кишечные	Кардиологические	Другие
Стандартные инфузионные реакции	Приливы, зуд	Удушье, остановка дыхания (редко)	Боли в животе, тошнота, рвота, диарея	Тахикардия или брадикардия, гипотензия (редко), потеря сознания, кардиогенный шок, остановка сердца	Лихора, озноб, артралгии, боли в спине
Немедленные реакции гиперчувствительности и анафилаксия	Крапивница, эритема, приливы, ангионевротический отек	Ринорея, чихание, одышка, кашель, бронхоспазм, хрипы в легких, цианоз, остановка дыхания	Тошнота, спазмы, рвота, боли в животе, диарея	Боли в области сердца, сердцебиение, нарушения ритма, головокружение, обморок, потеря сознания, гипотензия, кардиогенный шок, остановка сердца	Металлический во рту, сокращения матки

## Приложение Г9. Профилактика и лечение инфузионных и анафилактических реакций

Нежелательные реакции	Группы риска	Интенсивная терапия	Повторное введение	Предотвращение
Умеренные ИР и анафилаксия	Все пациенты (особенно пациенты, получающие ИНФ и АДА, в сыворотках которых обнаруживаются АЛА)	Немедленно прекратить инфузию Назначить парацетамол (1 г) и антигистаминные препараты (клемастин, 2 г) Продолжить инфузию с более медленной скоростью	Премедикация парацетамолом, антигистаминные препараты и ГК (в/в)	Комбинированная терапия с МТ и ГК
Тяжелые ИР и анафилаксия	Все пациенты (особенно пациенты, получающие ИНФ и АДА, в сыворотках которых выявляются АЛА)	Немедленно прекратить инфузию Адреналин (в/м 0.5 мг) Внутривенно: антигистаминные препараты, 6-МПРЕД (125 мг), кислород	Рассмотреть назначение другого ГИБП При отсутствии альтернативы провести десенсибилизацию	Комбинированная терапия с МТ и ГК

# Приложение Г10. Рекомендации по предотвращению и лечения НР, развивающихся на фоне лечения ГИБП

Нежелательные реакции	Группы риска	Предотвращение и лечение	Комментарии
Иммунологические/ аутоиммунные (волчаночно-подобный синдром, периферическая нейропатия, аутоиммунный гепатит, ИЗЛ и др.	Все	Отменить ГИБП	Возможна иммуносупрессивная терапия В последующем назначение другого ГИБП
Гематологические (цитопения, венозный тромбоз)	Все	Умеренная цитопения не требует прерывания лечения При тяжелой цитопении – отмена ГИБП	При развитии венозного тромбоза, назначить другой ГИБП, при необходимости антикоагулянтная терапия
Кардиоваскулярные	Кардио-васкуляр-ные факторы риска, возраст, старше 60 лет	Отменить ГИБП; в дальнейшем назначить другой ГИБП	Не назначать ингибиторы ФНО-α пациентам с ЗСН (III-IV ФН)
Легочные (ИЗЛ и ХОБЛ)	Пациенты с заболеваниями легких	Отменить ГИБП; в дальнейшем назначит другой ГИБП	
Желудочно-кишечные (увеличение печеночных ферментов, перфорация кишечника)	Заболевания печени и дивертикулит кишечника, лечение ТЦЗ	Не назначать ТЦЗ	
Кожные (псориаз, кожный васкулит)	Все	«Переключение» на другой ГИБП	

# Приложение Г11. Рекомендации по дополнительному обследованию пациентов до начала терапии ГИБП

Тип обследования	Генно-инженерный биологический препарат Ингибиторы Абатацепт Ритуксимаб Тоцилизумаб Тофацитиниб ФНО-α				
Застойная сердечная недостаточность	+	-	-	-	-

Дивертикулит	-	-	-	+	+/-
Уровень иммуноглобулинов	-	-	+	-	-
Печеночные пробы	+	-	-	+	+
Туберкулез	+	+	-	+	+
Вирусный гепатит	+	-	+	+	+
Интерстициальная болезнь легких	?	-	-	-	-
Нейродегенеративные заболевания	+	-	-	+	-

## Приложение Г12. Фармакотерапия РА в периоперационном периоде

Препарат	Комментарии
Метотрексат	Безопасен
Лефлуномид	Нежелателен; длительный период полужизни
Гидроксихлорохин	Безопасен; снижает риск тромбозов
Ингибиторы ФНО-а	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

## Приложение Г13. Коды АТХ и фармако-терапевтические группы синтетических БПВП и ГИБП

МНН	Фармако-терапевтическая группа Государственного реестра лекарственных средств	Код АТХ ВОЗ
Метотрексат	противоопухолевое средство - антиметаболит	L01BA01
Лефлуномид	иммунодепрессивное средство	L04AA13

Сульфасалазин	противомикробное противовоспалительное и кишечное средство	A07EC01
Гидроксихлорохин	противомалярийное средство	P01BA02
Инфликсимаб	иммунодепрессивное средство - антитела моноклональные	L04AB02
Адалимумаб	иммунодепрессивное средство	L04AB04
Ритуксимаб	противоопухолевое средство - антитела моноклональные	L01XC02
Этанерцепт	иммунодепрессивное средство	L04AB01
Голимумаб	фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- альфа) ингибиторы	L04AB06
Цертолизумаба пэгол	антитела моноклональные	L04AB05
Тоцилизумаб	антитела моноклональные	L04AC07
Абатацепт	иммунодепрессивное средство	L04AA24
Тофацитиниб	иммунодепрессивное средство	L04AA29