

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. **Название протокола:** Ревматоидный артрит

2. **Код протокола:**

3. **Коды по МКБ-10:**

M05 Серопозитивный ревматоидный артрит;

M06 Другие ревматоидные артриты;

M05.0 Синдром Фелти;

M05.1 Ревматоидная болезнь лёгких;

M05.2 Ревматоидный васкулит;

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

M06.0 Серонегативный ревматоидный артрит;

M06.1 Болезнь Стилла у взрослых;

M06.9 Ревматоидный артрит неуточнённый.

4. **Дата разработки протокола:** 2013 год

5. **Сокращения, используемые в протоколе:**

АРР – Ассоциация ревматологов России

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

ВАШ – Визуальная Аналоговая шкала

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГК – глюкокортикоиды

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем

ЛС – лекарственные средства

МТ – метотрексат

МРТ – магнитнорезонансная томография

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОСЗ – общее состояние здоровья

РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор

СРБ — С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФК – функциональный класс

ЧПС – число припухших суставов
ЦОГ – циклооксигеназа
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭХО КГ – эхокардиограмма

6. **Категория пациентов:** больные с РА

7. **Пользователи протокола:** врачи ревматологи, терапевты, врачи общей практики.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. **Определение:** Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов.

9. **Клиническая классификация:**

РАБОЧАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (АРР, 2007)

Основной диагноз:

Ревматоидный артрит серопозитивный (M05.8).

Ревматоидный артрит серонегативный (M06.0).

Особые клинические формы ревматоидного артрита

◇ синдром Фелти (M05.0);

◇ болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (M06.1).

● Ревматоидный артрит вероятный (M05.9, M06.4, M06.9).

Клиническая стадия:

● Очень ранняя стадия: длительность болезни <6 мес..

● Ранняя стадия: длительность болезни 6 мес – 1 год.

● Развернутая стадия: длительность болезни >1 года при наличии типичной симптоматики РА.

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

Степень активности болезни:

● 0 – ремиссия (DAS28 < 2,6).

● низкая (DAS28 = 2,6–3,2).

● II – средняя (DAS28 = 3,3–5,1).

● III – высокая (DAS28 > 5,1).

Внесуставные (системные) признаки:

● Ревматоидные узелки.

● Кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит).

- Нейропатия (мононеврит, полинейропатия).
- Плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной).
- Синдром Шегрена.
- Поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки).

Инструментальная характеристика.

Наличие или отсутствие эрозий [по данным рентгенографии, магнитнорезонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ)]: неэрозивный; эрозивный.

Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру):

- I – околосуставной остеопороз;
- II – околосуставной остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии;
- III – признаки предыдущей стадии + множественные эрозии+ подвывихи в суставах;
- IV – признаки предыдущих стадии + костный анкилоз.

Дополнительная иммунологическая характеристика – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП):

- Анти – ЦЦП – присутствуют (+).
- Анти – ЦЦП – отсутствуют (-).

Функциональный класс (ФК):

I класс – полностью сохранены возможности самообслуживания, занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью.

II класс – сохранены возможности самообслуживания, занятием непрофессиональной, ограничены возможности занятием профессиональной деятельностью.

III класс – сохранены возможности самообслуживания, ограничены возможности занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью.

IV класс – ограничены возможности самообслуживания занятием непрофессиональной и профессиональной деятельностью.

Осложнения:

- Вторичный системный амилоидоз.
- Вторичный остеоартроз
- Остеопороз (системный)
- Остеонекроз
- Туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов).
- Подвывих в атланта-аксиальном суставе, в т.ч. с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника
- Атеросклероз

Комментарии

К рубрике «Основной диагноз». Серопозитивность и серонегативность определяют по тесту на ревматоидный фактор (РФ), который должен быть проведён с использованием достоверного количественного или полуколичественного теста (латекс-теста, иммуноферментного, иммунонефелометрического метода),

К рубрике «Активность болезни». Оценка активности в соответствии с современными требованиями проводится с использованием индекса – DAS28, в котором оценивается болезненность и припухлость 28 суставов: $DAS\ 28 = 0,56 \cdot \sqrt{(ЧБС)} + 0,28 \cdot \sqrt{(ЧПС)} + 0,70 \cdot \ln(COЭ) + 0,014\ OOCЗ$, где ЧБС – число болезненных суставов из 28; ЧПС – число припухших суставов; Ln – натуральный логарифм; OOCЗ – общее состояние здоровья или общая оценка активности заболевания по мнению пациента по Визуальной Аналоговой шкале (ВАШ). Значение $DAS28 > 5,1$ соответствует высокой активности болезни; $DAS < 3,2$ – умеренной/ низкой активности; значение $DAS < 2,6$ – соответствует ремиссии. Вычисление DAS 28 проводить с помощью специальных калькуляторов.

К рубрике «Инструментальная характеристика».

Модифицированные стадии РА по Штейнбрюккеру:

1 стадия – околосуставной остеопороз, единичные мелкие кистовидные просветления костной ткани (кисты) в субхондральном отделе суставной поверхности кости;

2А стадия – околосуставной остеопороз, множественные кисты, сужение суставных щелей;

2Б стадия – разной степени выраженности симптомы стадии 2А и единичные эрозии суставных поверхностей (5 и менее эрозий);

3 стадия – разной степени выраженности симптомы стадии 2А и множественные эрозии (6 и более эрозий), подвывихи и вывихи суставов;

4 стадия – симптомы 3 стадии и анкилозы суставов.

К рубрике «Функциональный класс». Описание характеристик. Самообслуживание – одевание, принятие пищи, уход за собой и т.д. Непрофессиональная деятельность – творчество и/или отдых и профессиональная деятельность – работа, учёба, ведение домашнего хозяйства – желательны для пациента, специфичны с учётом пола и возраста.

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ:

По характеру прогрессирования деструкции суставов и внесуставных (системных) проявлений течение РА вариабельно:

- Длительная спонтанная клиническая ремиссия (< 10%).
- Интермиттирующее течение (15-30%): периодически возникающая полная или частичная ремиссия (спонтанная или индуцированная лечением), сменяющаяся обострением с вовлечением в процесс ранее не поражённых суставов.

- Прогрессирующее течение (60-75%): нарастание деструкции суставов, поражение новых суставов, развитие внесуставных (системных) проявлений.
- Быстро прогрессирующее течение (10-20%): постоянно высокая активность заболевания, тяжёлые внесуставные (системные) проявления.

ОСОБЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

- Синдром Фелти — симптомокомплекс, включающий тяжёлое деструктивное поражение суставов с стойкой лейкопенией с нейтропенией, тромбоцитопенией, спленомегалией; системными внесуставными проявлениями (ревматоидными узелками, полинейропатией, хроническими трофическими язвами голеней, лёгочным фиброзом, синдром Шегрена), высоким риском инфекционно-воспалительных осложнений.
- Болезнь Стилла взрослых — своеобразная форма РА, характеризующееся тяжёлым, быстро прогрессирующим суставным синдромом в сочетании с генерализованной лимфаденопатией, макулопапулёзной сыпью, высокой лабораторной активностью, значительным похуданием, длительной лихорадкой ремиттирующего, интермиттирующего или септического характера, серонегативностью по РФ и АНФ.

10. Показания для госпитализации:

- Уточнение диагноза и оценка прогноза
- Подбор БПВП в начале и на всем протяжении болезни.
- РА суставно-висцеральная форма высокой степени активности, обострение заболевания.
- Развитие интеркуррентной инфекции, септического артрита или других тяжёлых осложнений болезни или лекарственной терапии.

11. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий до плановой госпитализации

Лабораторные тесты:

- общий анализ крови,
- общий анализ мочи;
- микрореакция
- анализ кала на скрытую кровь;
- активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ),
- содержания креатинина, мочевины, общего белка, глюкозы, билирубина, холестерина;
- содержание С-реактивного белка (С-РБ), ревматоидного фактора,
- антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП);
- при первичном установлении диагноза – ИФА на ЗППП (хламидии, гонорею, трихомонады), при положительном результате требуется предварительная санация очага инфекции до госпитализации.

Инструментальное обследование:

- рентгенография ОГК; ФЛГ;ЭКГ.
- рентгенография кистей рук - ежегодно,
- рентгенография костей таза (выявление асептического некроза головки бедренной кости) и остальных суставов – по показаниям;
- ФГДС;
- УЗИ органов брюшной полости.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий (по показаниям):

- маркёры вируса гепатита В, С и ВИЧ;
- суточная протеинурия;
- ЭХО-КГ;
- биопсия на амилоидоз;
- КТ грудного сегмента

Перечень основных диагностических мероприятий в стационаре

- ОАК, развернутый с тромбоцитами
- Коагулограмма
- СРБ, РФ, АЦЦП, белковые фракции, креатинин, триглицериды, липопротеиды, АЛТ, АСТ, тимоловая проба
- ЭхоКГ
- УЗИ органов брюшной полости и почек
- R-графия кистей

Перечень дополнительных диагностических мероприятий в стационаре

- ФГДС по показаниям
- R-графия костей таза и других суставов – по показаниям
- R-графия ОГК – по показаниям
- Анализ мочи по Нечипоренко – по показаниям
- Денситометрия по показаниям
- Определение Са, щелочной фосфатазы
- Кал на скрытую кровь
- УЗИ суставов – по показаниям
- Консультация узких специалистов – по показаниям
- Анализ синовиальной жидкости

12. **Диагностические критерии РА.** Для постановки диагноза РА, ревматолог должен использовать критерии Американской лиги ревматологов (1997).

Критерии Американской лиги ревматологов (1997).

1. Утренняя скованность — скованность по утрам в области суставов или околосуставных тканей, сохраняющаяся не менее 1 час, существующая в течение 6 недель.
2. Артрит 3 или более суставов — припухание периартикулярных мягких тканей или наличие жидкости в полости сустава, установленные врачом по крайней мере в 3 суставах.
3. Артрит суставов кистей — припухлость по крайней мере одной из следующих групп суставов: лучезапястных, плюсне-фаланговых и проксимальных межфаланговых.
4. Симметричный артрит — двустороннее поражение суставов (пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, плюснефаланговых).
5. Ревматоидные узелки — подкожные узелки (установленные врачом), локализующиеся преимущественно на выступающих участках тела, разгибательных поверхностях или в околосуставных областях (на разгибательной поверхности предплечья, вблизи локтевого сустава, в области других суставов).
6. РФ — обнаружение повышенных титров в сыворотке крови любым стандартизованным методом.
7. Рентгенологические изменения, типичные для РА: эрозии или околосуставной остеопороз, декальцификация кости (кисты), локализующиеся в лучезапястных суставах, суставах кистей и наиболее выраженные в клинически поражённых суставах.

Диагноз РА ставят при наличии не менее 4 из 7 критериев, при этом критерии с первого по четвёртый должны сохраняться по крайней мере в течение 6 недель.

Для новых диагностических критериев выбраны четыре группы параметров, а каждый параметр на основании многомерного статического анализа получил балльную выраженность, при сумме баллов 6 и более устанавливается определенный диагноз РА.

Необходимо собрать сведения о сопутствующей патологии, предшествующей терапии, наличии вредных привычек.

12.1 Жалобы и анамнез:

ВАРИАНТЫ НАЧАЛА

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.

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

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

12.2 Физикальное обследование:

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** : огрубление 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 поверхности 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, склеромаляция, периферическая язвенная кератопатия.
- **Почки**: амилоидоз, васкулит, нефрит (редко).
- **Система крови**: анемия, тромбоцитоз, нейтропения.

Кардиоваскулярные и тяжелыми инфекционные осложнения являются факторами риска неблагоприятного прогноза .

12.3 Лабораторные исследования

Цели лабораторного обследования

- подтверждение диагноза
- исключение других заболеваний
- оценки активности заболевания
- оценка прогноза
- оценка эффективности терапии
- выявление осложнений (как самого заболевания, так и побочных эффектов проводимой терапии).

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ

Общий анализ крови:

- Лейкоцитоз/тромбоцитоз/эозинофилия — тяжёлое течение РА с внесуставными (системными) проявлениями; сочетаются с высокими титрами РФ; могут быть связаны с лечением ГК.
- Стойкая нейтропения — исключить синдром Фелти.

- Анемия (НЬ < 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин) – активность заболевания; исключить желудочное или кишечное кровотечение.
- Увеличение СОЭ и СРБ – дифференциальная диагностика РА от невоспалительных заболеваний суставов; оценка активности воспаления, эффективности терапии; прогнозирование риска прогрессирования деструкции суставов.

Биохимическое исследование:

- Снижение альбумина коррелирует с тяжестью заболевания.
- Увеличение креатинина часто связано с нефротоксичностью НПВП и/или БПВП.
- Увеличение уровня печёночных ферментов — активность заболевания; гепатотоксичность НПВП и БПВП; поражение печени, связанное с носительством вирусов гепатита В и С.
- Гипергликемия — глюкокортикоидная терапия.
- Дислипидемия – глюкокортикоидная терапия; активность воспаления (снижение концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности, увеличение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности).

Иммунологическое исследование:

- увеличение титров РФ (70-90% больных), высокие титры коррелируют с тяжестью, прогрессированием деструкции суставов и развитием системных проявлений;
- увеличение титров анти-ЦЦП — более «специфичный» маркёр РА, чем РФ;
- увеличение титров АНФ (30—40% больных) - при тяжёлом течении РА;
- HLA-DR4 (аллель DRB1*0401) – маркёр тяжёлого течения РА и неблагоприятного прогноза.
- При РА наблюдается снижение вязкости, рыхлый муциновый сгусток, лейкоцитоз (более 6×10^9 /л); нейтрофилёз (25-90%) в синовиальной жидкости.
- В плевральной жидкости определяется воспалительный тип: белок >3 г/л, глюкоза <5 ммоль/л, лактатдегидрогеназа > 1000 ЕД/мл, рН 7,0; титры РФ > 1:320, комплемент снижен; цитоз — клетки 5000 мм^3 (лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы).

12.4 Инструментальные исследования:

Рентгенологическое исследование суставов

- Подтверждение диагноза РА, стадии и оценки прогрессирования деструкции суставов кистей и стоп.
- Характерные для РА изменения в других суставах (по крайней мере, на ранних стадиях болезни) не наблюдаются.

Рентгенография органов грудной клетки показана для выявления ревматоидного поражения органов дыхания, и сопутствующих поражений легких (туберкулез ХОБЛ и др.).

Магнитно-резонансная томография (МРТ)

• Более чувствительный (чем рентгенография) метод выявления поражения суставов в дебюте РА.

• Ранняя диагностика остеоартроза.

Допплеровская ультрасонография: более чувствительный, (чем рентгенография), метод выявления поражения суставов в дебюте РА.

Компьютерная томография с высоким разрешением: диагностика поражения лёгких.

Эхокардиография: диагностика ревматоидного перикардита, миокардита и связанного с ИБС поражения сердца.

Двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

Диагностика остеопороза при наличии факторов риска

1. Возраст (женщины >50 лет, мужчины >60 лет).

2. Активность заболевания (стойкое увеличение СРБ >20 мг/л или СОЭ >20 мм/ч).

3. Функциональный статус (счёт Штейнброекера >3 или счёт HAQ >1,25).

4. Масса тела <60 кг.

5. Приём ГК.

Чувствительность (3 из 5 критериев) для диагностики остеопороза при РА составляет у женщин — 76%, у мужчин — 83%, а специфичность — 54% и 50% соответственно.

Артроскопия показана для дифференциальной диагностики РА с виллезно-нодулярным синовитом, остеоартрозом, травматическим поражением сустава.

Биопсия показана при подозрении на амилоидоз.

12.5 Показания для консультации специалистов:

• Врача травматолога-ортопеда для решения вопроса об оперативном вмешательстве

• Окулиста при поражении органов зрения

12.6. Дифференциальный диагноз проводится часто с такими заболеваниями как остеоартрит, ревматическая лихорадка (таблица 1).

Таблица 1- Клинико-лабораторная характеристика ревматоидного артрита, ревматических артритов и остеоартрита

Признак	Ревматоидный артрит	Ревматическая лихорадка	Остеоартрит
Боли в суставах в острой фазе	Интенсивные	Интенсивные	Умеренные
Утренняя скованность	Выражена	Отсутствует	Отсутствует
Признаки воспаления суставов	Постоянно выражены	Выражены в острой фазе	Не выражены
Подвижность	Ограничена незначительно	Ограничена в острой фазе	В норме или ограничена

суставов	Миокардиодистрофия	Ревмокардит или порок сердца	Отсутствует
Поражение сердца	Прогрессирующее	Артрит быстро купируется	Медленно прогрессирующее
Течение болезни	Выражена, прогрессирует	Отсутствует	Слабо выражена
Атрофия мышц	Выражена	Выражена	Не выражена
Связь с очаговой инфекцией	Остеопороз, сужение суставных щелей, узуры, анкилозы	Нет изменений	Сужение суставных щелей, экзостозы
Рентгенография суставов	Заметно повышена	Повышена в острой фазе	В норме
СОЭ	Характерна	Только в острой фазе	Отсутствует
Гипер-Υ- глобулинемия	Менее 1:250	Более 1:250	В норме
Титр АСЛ-О, АСЛ-S	Положительный при серопозитивном варианте РА	Отрицательный	Отрицательный
Ревматоидный фактор	Слабо выражен	Хороший	Отсутствует
Эффект от применения салицилатов			

В дебюте РА поражение суставов (и некоторые другие клинические проявления) сходно с поражением суставов при других ревматических и неревматических заболеваниях.

Остеоартрит. Незначительная припухлость мягких тканей, вовлечение дистальных межфаланговых суставов, отсутствие выраженной утренней скованности, увеличение выраженности боли к концу дня.

Системная красная волчанка. Симметричное поражение мелких суставов кистей, лучезапястных и коленных суставов. Артрит недеформирующий (за исключением артрита Жакку); может быть отёк мягких тканей, но внутрисуставной выпот минимален; высокие титры АНФ (однако до 30% больных РА имеют АНФ), редко — низкие титры РФ; на рентгенограммах — отсутствие костных эрозий.

Подагра. Диагноз устанавливают на основании выявления кристаллов в синовиальной жидкости или тофусах с характерным отрицательным двойным лучепреломлением при поляризационной микроскопии. При хронической форме может быть симметричное поражение мелких суставов

кистей и стоп с наличием тофусов; возможны субкортикальные эрозии на рентгенограммах.

Псориатический артрит. Моноартрит, асимметричный олигоартрит, симметричный полиартрит, мутилирующий артрит, поражения осевого скелета. Частое поражение дистальных межфаланговых суставов, веретенообразная припухлость пальцев, характерные для псориаза изменения кожи и ногтей.

Анкилозирующий спондилит. Асимметричный моно-, олигоартрит крупных суставов (тазобедренные, коленные, плечевые), позвоночного столба, крестцово-подвздошных сочленений; возможно вовлечение периферических суставов; экспрессия HLA-B27.

Реактивный артрит. Артрит олигоартикулярный и асимметричный, с преимущественным поражением нижних конечностей, экспрессия HLA-B27. Вызывается инфицированием различными микроорганизмами (*Chlamydia*, *Escherichiacoli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia* и др.); синдром Рейтера: уретрит, конъюнктивит и артрит; наличие болей в пяточных областях с развитием энтезитов, кератодермии на ладонях и подошвах и циркулярного баланита.

Бактериальный эндокардит. Поражение крупных суставов; лихорадка с лейкоцитозом; сердечные шумы; обязательно исследование на гемокультуру у всех пациентов с лихорадкой и полиартритом.

Ревматическая лихорадка. Мигрирующий олигоартрит с преимущественным поражением крупных суставов, кардит, подкожные узелки, хорея, кольцевидная эритема, лихорадка. Специфические (в отношении стрептококков) серологические реакции.

Септический артрит. Обычно моноартикулярный, но может быть и олигоартикулярный; с преимущественным поражением крупных суставов; может быть мигрирующим. Культура крови, аспирация жидкости из полости сустава с исследованием клеточного состава, окраской по Граму и культуральным исследованием; больные РА также могут иметь септический артрит.

Вирусные артриты. Характерна утренняя скованность с симметричным поражением суставов кистей и лучезапястных суставов, может выявляться РФ, вирусная экзантема. В большинстве случаев спонтанно проходит в течение 4-6 нед (за исключением артрита, связанного с парвовирусной инфекцией).

Системная склеродермия. Феномен Рейно и уплотнение кожи; редко может выявляться артрит, обычно артралгии; ограничение объема движений, связанное с прикреплением кожи к подлежащей фасции.

Идиопатические воспалительные миопатии. Артрит с выраженным синовитом обнаруживается редко. Воспаление мышц, характеризующееся проксимальной мышечной слабостью, повышением уровня КФК и альдолазы, артралгиями и миалгиями, патологическими изменениями на электромиограмме.

Смешанное заболевание соединительной ткани. В 60-70% случаев артрит может быть деформирующим и эрозивным. Характерные особенности СКВ, системной склеродермии и миозита; характерны АТ к рибонуклеопротеину.

Болезнь Лайма. На ранних стадиях – мигрирующая эритема и сердечно-сосудистая патология, на поздних — интермиттирующий моно- или олигоартрит (у 15% больных может быть хроническим и эрозивным), энцефалопатия и нейропатия; 5% здоровых людей имеют позитивные реакции на лайм-боррелиоз.

Ревматическая полимиалгия. Диффузная боль и утренняя скованность в осевых суставах и проксимальных группах мышц; припухлость суставов выявляется реже; выраженная СОЭ; редко возникает в возрасте моложе 50 лет. Выраженный ответ на глюкокортикоидную терапию; в 10—15% сочетается с гигантоклеточным артериитом.

Болезнь Бехчета. Дифференциальный диагноз со склеритом при РА.

Амилоидоз. Периартикулярное отложение амилоида; может быть выпот в полость сустава. Окрашивание Конго красным аспирированной суставной жидкости.

Гемохроматоз. Увеличение костных структур 2-го и 3-го пястно-фаланговых суставов; повышение уровня железа и ферритина в сыворотке со снижением трансферринсвязывающей способности; на рентгенограммах может выявляться хондрокальциноз. Диагностируется с помощью биопсии печени.

Саркоидоз. Хроническое гранулематозное заболевание, в 10—15% сопровождающееся хроническим симметричным полиартритом.

Гипертрофическая остеоартропатия. Олигоартрит коленных, голеностопных и лучезапястных суставов; периостальное новообразование кости; глубокая и ноющая боль. «Барабанные палочки», связь с лёгочным заболеванием, боль в конечностях при определённом положении.

Мультицентрический ретикулогистиоцитоз. Дерматоартрит, околоногтевые папулы, болезненный деструктивный полиартрит. Характерные изменения при биопсии поражённого участка кожи.

Семейная средиземноморская лихорадка. Рецидивирующие атаки острого синовита (моно- или олигоартикулярного) крупных суставов, ассоциированные с лихорадкой, плевритом и перитонитом.

Рецидивирующий полихондрит. Распространённое прогрессирующее воспаление и деструкция хрящевой и соединительной ткани; мигрирующий асимметричный и неэрозивный артрит мелких и крупных суставов; воспаление и деформация хряща ушной раковины.

Фибромиалгия. Распространённая мышечно-скелетная боль и скованность, парестезии, непродуктивный сон, усталость, множественные симметричные «триггерные» точки (для диагноза достаточно наличие 11 из 18); лабораторные исследования и исследование суставов - без патологии.

13. Цели лечения РА:

- уменьшение выраженности симптомов артрита и внесуставных проявлений

- предотвращение деструкции, нарушений функции и деформации суставов
- сохранение (улучшение) качества жизни, достижение ремиссии
- увеличение продолжительности жизни (до популяционного уровня).

14. Тактика лечения пациентов с РА:

- уменьшение выраженности симптомов артрита и внесуставных проявлений
- предотвращение деструкции, нарушений функции и деформации суставов
- сохранение (улучшение) качества жизни, достижение ремиссии
- увеличение продолжительности жизни (до популяционного уровня).

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

По современным стандартам лечение РА должно основываться на следующих основных принципах:

Основная цель — достижение полной (или хотя бы частичной) ремиссии.

Для достижения этой цели:

- лечение БПВП должно начинаться как можно раньше;
- лечение должно быть максимально активным с изменением (при необходимости) схемы лечения в течение 2-6 мес;
- при выборе терапии необходимо учитывать:
 - ◆ факторы риска неблагоприятного прогноза, к которым относятся высокие титры РФ, увеличение СОЭ и СРБ, быстрое развитие деструкции суставов
 - ◆ продолжительность периода между появлением симптомов и началом терапии БПВП: если он более 6 мес, терапия должна быть более активной;
- при наличии факторов риска средством выбора является метотрексат (начальная доза 7,5 мг/нед) с быстрым (в течение примерно 3 мес) увеличением дозы до 20-25 мг/нед;
- эффективность терапии следует оценивать с использованием стандартизованных клинических и рентгенологических критериев.

Использование нефармакологических и фармакологических методов, привлечение специалистов других специальностей (ортопеды, физиотерапевты, кардиологи, невропатологи, психологи и др.); лечение пациентов должно проводиться ревматологами, быть максимально индивидуализированным в зависимости от клинических проявлений и активности.

14.1. Немедикаментозное лечение:

- Избегать факторов, которые потенциально могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.).
- Отказ от курения и приёма алкоголя
- ◆ курение может играть роль в развитии и прогрессировании РА

- ◆ выявлена ассоциация между количеством выкуриваемых сигарет и позитивностью по РФ, эрозивными изменениями в суставах и появлением ревматоидных узелков, а также поражением лёгких (у мужчин).
- Поддержание идеальной массы тела.
- Сбалансированная диета, включающая продукты с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (рыбий жир, оливковое масло и др.), фрукты, овощи
- ◆ потенциально подавляет воспаление
- ◆ снижает риск сердечно-сосудистых осложнений.
- Обучение пациентов (изменение стереотипа двигательной активности и др.)
- Лечебная физкультура (1-2 раза в неделю)
- Физиотерапия: тепловые или холодовые процедуры, ультразвук, лазеротерапия (при умеренной активности РА)
- Ортопедическое пособие (профилактика и коррекция типичных деформаций суставов и нестабильности шейного отдела позвоночника, шины для запястья, корсет для шеи, стельки, ортопедическая обувь)
- Санаторно-курортное лечение показано только больным в стадии ремиссии.
- На протяжении болезни необходимы активная профилактика и лечение сопутствующих заболеваний.

14.2. Медикаментозное лечение:

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Для уменьшения болей в суставах всем пациентам назначают НПВП
 - ◆ НПВП оказывают хороший симптоматический (анальгетический) эффект
 - ◆ НПВП не влияют на прогрессирование деструкции суставов
- Лечение РА основано на применении **БПВП**
 - Лечение РА с использованием БПВП следует начинать как можно раньше, желательно в пределах 3 мес от момента появления симптомов болезни
 - ◆ раннее начало лечения БПВП способствует улучшению функции и замедлению прогрессирования деструкции суставов
 - ◆ «позднее» назначение БПВП (через 3-6 мес от начала болезни) ассоциируется со снижением эффективности монотерапии БПВП
 - ◆ чем больше длительность болезни, тем ниже эффективность БПВП.
- Эффективность терапии следует оценивать стандартизованными методами

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- НПВП более эффективны, чем парацетамол.
- Лечение НПВП должно проводиться в сочетании с активной терапией БПВП.
- Частота развития ремиссии на фоне монотерапии НПВП очень низка (2,3%).

•В общей популяции больных РА НПВП в эквивалентных дозах достоверно не различаются по эффективности, но отличаются по частоте побочных эффектов

◆ поскольку эффективность НПВП у отдельных пациентов может существенно варьировать, необходим индивидуальный подбор наиболее эффективного НПВП у каждого пациента

◆ подбор эффективной дозы НПВП проводится в течение 14 дней.

•Не следует превышать рекомендуемую дозу НПВП и ингибиторов ЦОГ-2: обычно это приводит к увеличению токсичности, но не эффективности лечения.

•Рекомендуется начинать лечение с назначения наиболее безопасных НПВП (короткий $T_{1/2}$, отсутствие кумуляции) и в минимально эффективной дозе.

•Не следует принимать одновременно 2 и более различных НПВП (за исключением низких доз аспирина).

•Ингибиторы (селективные) ЦОГ-2 не уступают в эффективности стандартным (неселективным) НПВП.

•При выборе НПВП необходимо принимать во внимание следующие факторы

◆ безопасность (наличие и характер факторов риска побочных эффектов)

◆наличие сопутствующих заболеваний

◆характер взаимодействия с другими ЛС, принимаемыми пациентом

◆стоимость.

• Все НПВП (а также селективные ингибиторы ЦОГ-2) чаще вызывают побочные эффекты со стороны ЖКТ, почек и сердечно-сосудистой системы, чем плацебо.

•Селективные ингибиторы ЦОГ-2 реже вызывают поражение ЖКТ, чем стандартные НПВП.

•При наличии в анамнезе тяжёлого поражения ЖКТ необходимо проведение противоязвенной терапии с использованием ингибиторов протонной помпы (омепразол).

•Хотя увеличение риска развития тромбозов на фоне лечения ингибиторами ЦОГ-2 (за исключением рофекоксиба) не доказано, до окончательного решения вопроса об их кардиоваскулярной безопасности необходимо предпринять следующие шаги:

◆ детально информировать врачей и пациентов о потенциальных кардиоваскулярных побочных эффектах всех препаратов, обладающих характеристиками ингибиторов ЦОГ-2;

◆ назначать их с особой осторожностью у пациентов, имеющих риск кардиоваскулярных осложнений;

◆ проводить тщательное мониторирование кардиоваскулярных осложнений (особенно артериальной гипертензии) на протяжении всего времени приёма препаратов;

◆ не превышать рекомендуемые дозы.

•При парентеральном и ректальном путях введения НПВП уменьшают выраженность симптоматических гастроэнтерологических побочных

эффектов, но не снижают риск развития тяжёлых осложнений (перфорация, кровотечение).

- У пациентов с факторами риска НПВП-гастропатии лечение следует начинать с ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикам, нимесулид).

- К факторам риска развития НПВП-гастропатии относят следующие:

- ◆ возраст старше 65 лет

- ◆ тяжелое поражение ЖКТ в анамнезе (язвы, кровотечение, перфорации)

- ◆ сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистая патология и др.)

- ◆ приём высоких доз НПВП

- ◆ сочетанный приём нескольких НПВП (включая низкие дозы аспирина)

- ◆ приём ГК и антикоагулянтов

- ◆ инфекция *Helicobacter pylori*.

- Не следует назначать цефекоксид пациентам с аллергией к сульфаниламидам, котримаксозолу в анамнезе.

Рекомендуемые дозы НПВП: лорноксикам 8мг. 16 мг/сут в 2 приема, диклофенак 75-150 мг/сут в 2 приема; ибупрофен 1200-2400 мг/сут в 3-4 приема; индометацин 50-200 мг/сут в 2-4 приема (макс. 200 мг); кетопрофен 100-400 мг/сут в 3-4 приема; ацеклофенак 200 мг в 2 приема; мелоксикам 7,5-15 мг/сут в 1 прием; пироксикам 20 – 20 мг/сут в 1 прием; эторикоксиб 120 – 240 мг/сут в 1-2 приема; этодолак 600 – 1200 мг/сут в 3 – 4 приема.

Таблица №2. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими НПВП

Базовое исследование	В процессе лечения
Общий анализ крови, креатинин, АСТ, АЛТ	Общий анализ крови 1 раз в год. Печёночные пробы, креатинин (по мере необходимости)
При наличии факторов риска гастроэнтерологических побочных эффектов: обследование на наличие инфекции <i>H. pylori</i> , гастроскопия	«Чёрный» стул, диспепсия, тошнота/рвота, боли в животе, отёки, затруднение дыхания

- *Примечание.* При лечении диклофенаком концентрации аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы следует определять через 8 нед после начала лечения. При совместном приёме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) сывороточный креатинин необходимо определять каждые 3 нед.

Глюкокортикоиды (ГК).

Основные положения.

- ГК (метилпреднизолон 4 мг) в некоторых случаях замедляют прогрессирование деструкции суставов.

- Соотношение эффективность/стоимость ГК лучше, чем у НПВП.
- При отсутствии особых показаний доза ГК не должна превышать 8 мг/сут в пересчёте на метилпреднизолон и 10мг в пересчёте на преднизолон.
- ГК следует применять только в комбинации с БПВП.
- Большинство побочных эффектов ГК является неизбежным следствием ГК-терапии:
 - ◆ чаще развиваются при длительном приёме высоких доз ГК
 - ◆ некоторые побочные эффекты развиваются реже, чем при лечении НПВП и БПВП (например, тяжёлое поражение ЖКТ)
 - ◆ возможны профилактика и лечение некоторых побочных эффектов (например, глюкокортикоидного остеопороза).

Показания для назначения низких доз ГК:

- Подавление воспаления суставов до начала действия БПВП.
- Подавление воспаления суставов при обострении заболевания или развития осложнений терапии БПВП.
- Неэффективность НПВП и БПВП.
- Противопоказания к назначению НПВП (например, у лиц пожилого возраста с «язвенным» анамнезом и/или нарушением функции почек).
- Достижение ремиссии при некоторых вариантах РА (например, при серонегативном РА у лиц пожилого возраста, напоминающем ревматическую полимиалгию).

При ревматоидном артрите глюкокортикоиды должен назначать только врач-ревматолог!

Пульс-терапия ГК (Метилпреднизолон 250 мг):

тяжёлые системные проявления РА в дозе 1000 мг-3000 мг на курс.

- применяется у пациентов с тяжёлыми системными проявлениями РА
- иногда позволяет достигнуть быстрого (в течение 24 ч), но кратковременного подавления активности воспаления суставов
- поскольку положительное влияние пульс-терапии ГК на прогрессирование деструкции суставов и прогноз не доказано, применение (без особых показаний) не рекомендуется.

Локальная (внутрисуставная) терапия (бетаметазон):

- Основные положения
 - ◆ применяется для подавления артрита в начале болезни или обострений синовита в одном или нескольких суставах, улучшения функции суставов
 - ◆ приводит только к временному улучшению
 - ◆ влияние на прогрессирование деструкции суставов не доказано.
- Рекомендации
 - ◆ повторные инъекции в один и тот же сустав не чаще 3 раз в год
 - ◆ использовать стерильные материалы и инструменты
 - ◆ промывать сустав перед введением ЛС
 - ◆ исключить нагрузку на сустав в течение 24 ч после инъекции.

Таблица №3. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими глюкокортикоиды

Побочные эффекты, требующие наблюдения	Обследования до назначения терапии	Наблюдение в динамике	Лабораторное обследование
Артериальная гипертензия, гипергликемия	АД, денситометрия у больных с высоким риском остеопороза	АД каждый визит, полиурия, полидипсия, отёки, одышка, нарушения зрения, ожирение	Определение глюкозы в моче и липидов в сыворотке 1 раз в год

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП).

Основные положения

Для достижения цели необходимо раннее назначение всем больным РА, независимо от стадии и степени активности лечения, БПВП с учетом сопутствующих заболеваний и противопоказаний, длительное непрерывное, активное лечение с изменением (при необходимости) схемы в течение 2-6 мес., постоянный мониторинг переносимости терапии, информирование пациентов о характере заболевания, побочных эффектах применяемых ЛС и при появлении соответствующих симптомов необходимости немедленно прекратить приём их и обратиться к врачу. При выборе терапии необходимо учитывать факторы риска неблагоприятного прогноза (высокие титры РФ и/или АЦЦП, увеличение СОЭ и СРБ, быстрое развитие деструкции суставов).

Метотрексат (МТ):

- Препарат выбора («золотой стандарт») при «серопозитивном» активном РА.
- По сравнению с другими БПВП обладает наилучшим соотношением эффективность/токсичность.
- Прерывание лечения чаще связано с токсичностью ЛС, чем с отсутствием эффекта.
- Основной препарат при проведении комбинированной терапии БПВП.
- Лечение метотрексатом (по сравнению с лечением другими БПВП) ассоциируется со снижением риска летальности, в том числе кардиоваскулярный

Рекомендации по применению

- Метотрексат назначают 1 раз в неделю (перорально или парентерально); более частый приём может привести к развитию острых и хронических токсических реакций.
- Дробный приём с 12-часовым интервалом (в утренние и вечерние часы).

- В случае отсутствия эффекта при пероральном приёме (или при развитии токсических реакций со стороны ЖКТ) перейти на парентеральное введение (в/м или п/к).
- ◆ Отсутствие эффекта при пероральном приёме метотрексата может быть связано с низкой абсорбцией в ЖКТ.
- ◆ Начальная доза метотрексата 7,5 мг/нед, а у лиц пожилого возраста и с нарушением функции почек 5 мг/нед.
- ◆ Не назначать пациентам с почечной недостаточностью
- ◆ Не назначать пациентам с тяжёлым поражением лёгких.
- Эффективность и токсичность оценивают примерно через 4 нед; при нормальной переносимости дозу метотрексата увеличивают на 2,5-5 мг в неделю.
- Клиническая эффективность метотрексата имеет зависимость от дозы в диапазоне от 7,5 до 25 мг/нед. Приём в дозе более 25-30 мг/нед нецелесообразен (нарастание эффекта не доказано).
- Для уменьшения выраженности побочных эффектов при необходимости рекомендуется
 - ◆ использовать НПВП короткого действия
 - ◆ избегать назначения ацетилсалициловой кислоты (и по возможности – диклофенака)
 - ◆ в день приёма метотрексата заменять НПВП на ГК в низких дозах
 - ◆ принимать метотрексат в вечернее время
 - ◆ уменьшить дозу НПВП до и/или после приёма метотрексата
 - ◆ перейти на приём другого НПВП
 - ◆ при недостаточной эффективности и переносимости (не тяжелые НР) перорального МТ, целесообразно назначение парентеральной (подкожной) формы препарата
 - ◆ назначить противорвотные средства
 - ◆ принимать фолиевую кислоту в дозе 5-10 мг/нед после приёма метотрексата (приём фолиевой кислоты снижает риск развития гастроэнтерологических и печёночных побочных эффектов и цитопении)
 - ◆ исключить приём алкоголя (увеличивает токсичность метотрексата), веществ и пищевых продуктов, содержащих кофеин (снижает эффективность метотрексата)
 - ◆ исключить приём ЛС с антифолатной активностью (в первую очередь котримоксазола).
 - ◆ При передозировке метотрексата (или развитии острых гематологических побочных эффектов) рекомендуется приём фолиевой кислоты (15 мг каждые 6 ч), 2-8 доз в зависимости от дозы метотрексата.

Таблица №4. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими метотрексат

Обследования до назначения терапии	В динамике
Рентгенография грудной	Повторить при развитии кашля и

клетки	одышки
Общий анализ крови	Каждую неделю до достижения стабильной дозы, затем каждый месяц
Печёночные ферменты (АСТ и АЛТ)	Каждую неделю до достижения стабильной дозы, затем каждые 4 нед
Мочевина и креатинин	Каждые 6-12 мес

Основные побочные эффекты: инфекции, поражение ЖКТ и печени, стоматит, алоpecia, гематологические (цитопения), иногда миелосупрессия, гиперчувствительный пневмонит.

Сульфасалазин 500 мг – важный компонент комбинированной терапии больных РА или при наличии противопоказаний к назначению МТ.

Рекомендации по применению.

- Обычно используемая доза у взрослых 2 г (1,5-3 г, 40 мг/кг/день) по 1 г 2 раза в день с едой
- ◆ 1-я неделя - 500 мг
- ◆ 2-я неделя — 1000 мг
- ◆ 3-я неделя — 1500 мг
- ◆ 4-я неделя – 2000 мг.
- При появлении болей в горле, язв во рту, лихорадки, выраженной слабости, кровоточивости, кожного зуда пациенты должны немедленно самостоятельно отменить препарат.

Таблица №5. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими сульфасалазин

Обследования до назначения терапии	В динамике
Общий анализ крови	Каждые 2 нед до достижения стабильной дозы, затем каждые 6 нед
Печёночные ферменты (АСТ и АЛТ)	Каждые 6 нед
Мочевина и креатинин	Каждые 3 мес
АНФ	При подозрении на развитие лекарственной волчанки
Протокол десенситизации у пациентов с потенциальной гиперчувствительностью к препарату 148	Стартовая доза составляет 50 мг, с постепенным её удвоением в течение 4-7 дней

Основные побочные эффекты: поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), головокружение, головные боли, слабость, раздражительность, нарушение функции печени, лейкопения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, сыпь, иногда миелосупрессия, олигоспермия

Препарат Лефлуноמיד:

- По эффективности не уступает сульфасалазину и метотрексату.
- Превосходит метотрексат и сульфасалазин по влиянию на качество жизни пациентов.
- Частота побочных эффектов ниже, чем у других БПВП.

Основное показание для назначения: недостаточная эффективность или плохая переносимость метотрексата.

Рекомендации по применению

- По 100 мг/сут в течение 3 дней («насыщающая» доза), затем по 20 мг/сут.
- При использовании «насыщающей» дозы нарастает риск прерывания лечения из-за развития побочных эффектов; требуется тщательный мониторинг побочных реакций.
- В настоящее время большинство экспертов рекомендуют начинать лечение лефлуноמידом в дозе, начиная с 20 мг/сут (или даже 10 мг/сут); медленное нарастание клинического эффекта рекомендуется компенсировать интенсификацией сопутствующей терапии (например, низкими дозами ГК).

Таблица №6. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими лефлуноמיד

Обследования до назначения терапии	В динамике
Общий анализ крови	Каждые 2 нед в течение 24 нед, затем каждые 8 нед
Печёночные ферменты (АСТ и АЛТ)	Каждые 8 нед
Мочевина и креатинин	Каждые 8 нед
АД	Каждые 8 нед

Основные побочные эффекты: цитопения, поражение печени и ЖКТ, дестабилизация АД, иногда миелосупрессия

Производные 4-аминохинолина.

- Уступают по клинической эффективности другим БПВП.
- Не замедляют прогрессирование деструкции суставов.
- Положительно влияют на липидный профиль.
- Хлорохин чаще приводит к побочным эффектам, чем гидроксихлорохин.
- Потенциальные показания для применения:
 - ◆ ранняя стадия, низкая активность, отсутствие факторов риска неблагоприятного прогноза
 - ◆ недифференцированный полиартрит, при невозможности исключить дебют системного заболевания соединительной ткани.

Рекомендации по применению:

- Не превышать суточную дозу: гидроксихлорохин 400 мг (6,5 мг/кг), хлорохин 200 мг (4 мг/кг).

- Проводить офтальмологический контроль до назначения производных аминохинолина и каждые 3 мес в процессе лечения
- ◆ расспрос пациента о зрительных расстройствах
- ◆ исследование глазного дна (пигментация)
- ◆ исследование полей зрения.
- Не назначать больным с неконтролируемой артериальной гипертензией и диабетической ретинопатией.
- Не применять одновременно с ЛС, имеющими сродство к меланину (фенотиазины, рифампицин).
- Объяснять пациенту необходимость самоконтроля нарушений зрения.
- Рекомендовать ношение защитных очков в солнечную погоду (вне зависимости от сезона).

Таблица №7. Рекомендации по приёму 4-аминохинолинов

Масса тела (кг)	Дозы
57-61	1 -й день (воскресенье) - 200 мг; в остальные дни по 400 мг в день
53-56	2 дня (воскресенье, четверг) 200 мг, в остальные дни по 400 мг в день
49-52	3 дня (воскресенье, среда, пятница) 200 мг, в остальные дни по 400 мг в день
44-48	3 дня (воскресенье, среда, пятница) 400 мг, в остальные дни по 200 мг в день
40-43	2 дня (четверг, воскресенье) 400 мг, в остальные дни по 200 мг в день

Примечание: Снизить дозу при заболеваниях печени и почек.

Основные побочные эффекты: ретинопатия, нейромиопатия, кожный зуд, диарея.

Циклоспорин:

Рекомендуется применять при неэффективности других БПВП. В то же время для циклоспорина характерны: высокая частота побочных эффектов и высокая частота нежелательных лекарственных взаимодействий. Применять внутрь по 75-500 мг 2 раза в сутки (<5 мг/кг/сут.).

Показания: РА тяжелые формы активного течения в случаях, когда классические БПВП неэффективны или их применение невозможно.

Таблица №8. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими циклоспорин

Обследования до назначения терапии	В динамике
АД	Каждые 2 нед до достижения

	стабильной дозы, далее 1 раз в месяц
Концентрация креатинина и мочевины	Каждые 2 нед до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в месяц
Общий анализ крови	1 раз в месяц до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в 3 месяца
АСТ/АЛТ	1 раз в месяц до достижения стабильной дозы,

Основные побочные эффекты: повышение АД, нарушение функции почек, головные боли, тремор, гирсутизм, инфекции, тошнота/рвота, диарея, диспепсия, гиперплазия десен. При увеличении уровня креатинина более чем на 30%, необходимо уменьшить дозу ЛС на 0,5-1,0 мг/кг/сут в течение 1 мес. При снижении уровня креатинина на 30% продолжить лечение ЛС, а при сохранении 30% увеличения – прекратить лечение.

Азатиоприн, D-пеницилламин, циклофосфамид, хлорамбуцил. Потенциальное показание: неэффективность других БПВП или противопоказания к их назначению.

Комбинированная терапия БПВП. Применяют 3 основных варианта комбинированной терапии: начинать лечение с монотерапии с последующим назначением одного или нескольких БПВП (в течение 8—12 нед) при сохранении активности процесса; начинать лечение с комбинированной терапии с последующим переводом на монотерапию (через 3—12 мес) при подавлении активности процесса проведение комбинированной терапии в течение всего периода болезни. У пациентов с тяжёлым течением РА лечение следует начинать с комбинированной терапии, а у пациентов с умеренной активностью – с монотерапии с последующим переводом на комбинированную терапию при недостаточной эффективности лечения.

Комбинации БПВП без признаков плохого прогноза: МТ и гидроксихлорохин – при большой длительности РА и низкой активности; МТ и лефлуномид – при средней длительности (≥ 6 месяцев), наличии факторов плохого прогноза; МТ и сульфасалазин – при любой длительности РА, высокой активности, наличии признаков плохого прогноза; МТ + гидроксихлорохин + сульфасалазин – при наличии факторов плохого прогноза и при умеренной /высокой активности болезни независимо от длительности болезни.

Генно-инженерные биологические препараты.

Для лечения РА используются ГИБП, к которым относятся ингибиторы ФНО- α (этанерцепт, инфликсимаб, голимумаб), анти- В клеточный препарат – ритуксимаб (РТМ) и блокатор рецепторов интерлейкина 6 – тоцилизумаб (ТЦЗ).

Показания: большие РА, недостаточно отвечающим на МТ и/или другие синтетические БПВП, при умеренной/высокой активности РА у больных с наличием признаков плохого

прогноза: высокая активность болезни, РФ⁺ /АЦЦП⁺, раннее появление эрозий, быстрое прогрессирование (появление более 2 эрозий за 12 мес даже при снижении активности); сохранение умеренной/высокой активности или плохая переносимость терапии, по крайней мере, двумя стандартными БПВП, одним из которых должен быть МТ в течение 6 месяцев и более или менее 6 месяцев в случае необходимости отмены БПВП из-за развития побочных эффектов (но обычно не менее 2 мес.); наличие умеренной/высокой активности РА или нарастание титров серологических тестов (РФ⁺ /АЦЦП⁺) должно быть подтверждено в процессе 2-кратного определения в течение 1 мес.

Противопоказания: беременность и лактация; тяжелые инфекции (сепсис, абсцесс, туберкулез и другие оппортунистические инфекции, септический артрит непротезированных суставов в течение предшествующих 12 месяцев, ВИЧ инфекция, гепатиты В и С и др.); сердечная недостаточность III-IV функционального класса (NYHA); демиелинизирующие заболевания нервной системы в анамнезе; возраст менее 18 лет (решение по каждому случаю индивидуально).

Лечение ГИБП взрослых пациентов с тяжелым активным РА в случае неэффективности или непереносимости других БПВП, можно начинать с ингибирования фактора некроза опухоли (этанерцепт, инфликсимаб).

Этанерцепт назначается взрослым при лечении активного ревматоидного артрита средней и высокой степени тяжести в комбинации с метотрексатом, когда ответ на базисные противовоспалительные препараты (БПВП), включая метотрексат, был неадекватным.

Этанерцепт может назначаться в виде монотерапии в случае неэффективности или непереносимости метотрексата. Этанерцепт показан для лечения тяжелого, активного и прогрессирующего ревматоидного артрита у взрослых, не получавших ранее терапии метотрексатом.

Лекарственная форма

Раствор для подкожного введения 25 мг, 50 мг

Способ применения и дозы

Подкожно.

Лечение Энбрелом должно назначаться и контролироваться врачом, имеющим опыт в диагностике и лечении ревматоидного артрита.

Энбрел в виде готового раствора 25 мг (одноразовый шприц, содержащий 0,5 мл препарата) и 50 мг (одноразовый шприц, содержащий 1,0 мл препарата), используется для пациентов, имеющих массу тела более 62,5 кг. У пациентов с массой тела менее 62,5 кг следует использовать лиофилизат для приготовления раствора.

Рекомендуемая доза составляет 25 мг Энбрела дважды в неделю с интервалом 3-4 дня. Альтернативная доза - 50 мг один раз в неделю.

Терапию Энбрелом следует проводить до тех пор, пока не будет достигнута ремиссия, как правило, не более 24 недель. Введение препарата следует прекратить, если после 12 недель лечения не наблюдается положительной динамики симптомов.

При необходимости повторного назначения Энбрела, следует соблюдать длительность лечения, указанную выше. Рекомендуется назначать дозу 25 мг дважды в неделю или 50 мг один раз в неделю.

Длительность терапии у некоторых больных может превышать 24 недели.

Пожилые пациенты (65 лет и старше)

Нет необходимости корректировать ни дозу, ни способ применения.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к этанерцепту или любому другому компоненту лекарственной формы
- сепсис или риск возникновения сепсиса
- активная инфекция, включая хронические или локализованные инфекции (в т.ч. туберкулез)
- беременность и период лактации
- пациенты с массой тела менее 62,5 кг

С осторожностью

Демиелинизирующие заболевания, застойная сердечная недостаточность, состояния иммунодефицита, дискразия крови, заболевания, предрасполагающие к развитию или активации инфекций (сахарный диабет, гепатиты и др.)

Инфликсимаб назначается с соблюдением дозы и кратности введения, в комбинации с Лечение ГИБП взрослых пациентов с тяжелым активным РА в случае неэффективности или непереносимости других БПВП, можно начинать с ингибирования фактора некроза опухоли (инфликсимаб). Инфликсимаб назначается с соблюдением дозы и кратности введения, в комбинации с МТ.

Инфликсимаб из расчета 3 мг/кг веса по схеме. Применяется в комбинации с МТ при его недостаточной эффективности, реже с другими БПВП. Эффективен у пациентов с недостаточным «ответом» на МТ при раннем и позднем РА. Относительно безопасен у носителей вируса гепатита С. Побочные эффекты, требующие прерывания лечения, возникают реже, чем на фоне лечения другими БПВП.

Перед назначением инфликсимаба все пациенты должны быть обследованы на наличие микобактериальной инфекции в соответствии с текущими национальными рекомендациями

Показания:

- ◆ Отсутствие эффекта («неприемлемо высокая активность болезни») на фоне лечения метотрексатом в максимально эффективной и переносимой дозе (до 20 мг/нед) в течение 3 мес или другими БПВП
- ◆ 5 и более припухших суставов
- ◆ увеличение СОЭ более 30 мм/ч или СРБ более 20 мг/л.
- ◆ активность соответствует DAS>3,2
- ◆ Неэффективность других БПВП (при наличии противопоказаний для назначения метотрексата) о Необходимость снижений дозы ГК.
- ◆ При наличии противопоказаний к назначению стандартных БПВП инфликсимаб можно использовать в качестве первого БПВП.

Инфликсимаб назначается с соблюдением дозы и кратности введения, в комбинации с метотрексатом. Терапия инфликсимабом продолжается только в том случае, если через 6 месяцев после начала терапии отмечается адекватный эффект. Эффект считается адекватным, если отмечается уменьшение счета активности болезни (DAS28) на 1,2 пункта или более. Мониторинг лечения с проведением оценки DAS28 каждые 6 месяцев.

Противопоказания:

-тяжёлые инфекционные заболевания (сепсис, септический артрит, пиелонефрит, остеомиелит, туберкулёзная и грибковая инфекции, ВИЧ, гепатиты В и С и др.); - злокачественные новообразования;
-беременность и лактация.

Рекомендации по применению:

- Лечение проводится под контролем врача-ревматолога, имеющего опыт диагностики и лечения РА;
- внутривенные инфузии в дозе 3 мг/кг, продолжительность инфузии — 2 ч.,
- через 2 и 6 нед после первого введения назначаются дополнительные инфузии по 3 мг/кг каждая, затем введения повторяют каждые 8 нед.;
- повторное назначение инфликсимаба через 2—4 года после предшествующей инъекции может привести к развитию реакций гиперчувствительности замедленного типа.
- больным с РА, у которых имеются признаки возможного латентного туберкулеза (туберкулез в анамнезе или изменения на рентгенограмме органов грудной клетки), до начала ГИБТ должны быть даны рекомендации по профилактической антитуберкулезной терапии, в соответствии с текущими национальными рекомендациями.
- при наличии клинических оснований пациенты с РА должны обследоваться в отношении возможных опухолей. В случае выявления злокачественной опухоли лечение анти-ФНО препаратами должно прекращаться.

Голимумаб применяется в комбинации с МТ. Голимумаб эффективен у пациентов, ранее не получавших МТ, у пациентов с недостаточным «ответом» на МТ при раннем и позднем РА, а также у пациентов, не отвечающих на другие ингибиторы ФНО-альфа. Применяется подкожно.

Перед назначением голимумаба все пациенты должны быть обследованы на наличие активных инфекционных процессов (включая туберкулез) в соответствии с текущими национальными рекомендациями

Показания:

Голимумаб в комбинации с метотрексатом (МТ) показан для применения в качестве:

- терапии умеренного и тяжелого активного ревматоидного артрита у взрослых, у которых отмечается неудовлетворительный ответ на терапию БПВП, включая МТ

- терапии тяжелого, активного и прогрессирующего ревматоидного артрита у взрослых, которые ранее не получали терапию МТ

Показано, что голимумаб в комбинации с МТ снижает частоту прогрессирования патологии суставов, что было продемонстрировано при помощи рентгенографии, и улучшает их функциональное состояние

Голимумаб назначается с соблюдением дозы и кратности введения, в комбинации с МТ. Терапия голимумабом продолжается только в том случае, если через 6 месяцев после начала терапии отмечается адекватный эффект. Эффект считается адекватным, если отмечается уменьшение счета активности болезни (DAS28) на 1,2 пункта или более. Мониторинг лечения с проведением оценки DAS28 каждые 6 месяцев.

Противопоказания:

- гиперчувствительность к активному веществу или любым вспомогательным веществам
- туберкулез (ТБ) в активной форме или другие тяжелые инфекции, например сепсис и оппортунистические инфекции
- умеренная или тяжелая сердечная недостаточность (NYHA класса III/IV)

Рекомендации по применению:

Лечение проводится под контролем врача-ревматолога, имеющего опыт диагностики и лечения РА;

Голимумаб в дозе 50 мг вводится подкожно один раз в месяц, в один и тот же день месяца.

Голимумаб у пациентов с РА необходимо применять в комбинации с МТ

У пациентов с массой тела более 100 кг, у которых не было достигнуто удовлетворительного клинического ответа после введения 3-4 доз препарата, может быть рассмотрен вопрос о повышении дозы голимумаба до 100 мг 1 раз в месяц.

Больным с РА, у которых имеются признаки возможного латентного туберкулеза (туберкулез в анамнезе или изменения на рентгенограмме органов грудной клетки), до начала ГИБТ должны быть даны рекомендации по профилактической антитуберкулезной терапии, в соответствии с текущими национальными рекомендациями.

- при наличии клинических оснований пациенты с РА должны обследоваться в отношении возможных опухолей. В случае выявления злокачественной опухоли лечение анти-ФНО препаратами должно прекращаться.

Ритуксимаб. Терапия рассматривается в качестве варианта лечения взрослых пациентов с тяжелым активным РА, при недостаточной эффективности, непереносимости ингибиторов ФНО-а или имеющих противопоказания к их назначению (наличие в анамнезе туберкулеза, лимфопролиферативных опухолей), а также при ревматоидном васкулите или наличии признаков неблагоприятного прогноза (высокие титры РФ, увеличение концентрации АЦЦП, увеличение СОЭ и концентрации СРБ, быстрое развитие деструкции в суставах) в течение 3-6

месяцев от начала терапии. Ритуксимаб назначается с соблюдением дозы и кратности введения (не реже, чем каждые 6 месяцев), в комбинации с метотрексатом. Терапия ритуксимабом продолжается, если после начала терапии наблюдается адекватный эффект и если этот эффект поддерживается после повторного применения ритуксимаба по крайней мере через 6 месяцев. Эффект считается адекватным, если отмечается уменьшение счета активности болезни (DAS28) на 1,2 пункта или более.

Тоцилизумаб. Применяется при длительности РА более 6 месяцев, высокой активности болезни, наличии признаков плохого прогноза (РФ+, АЦЦП+, наличие множественных эрозий, быстрое прогрессирование). Тоцилизумаб назначается с соблюдением дозы и кратности введения (1 раз в месяц) в режиме монотерапии или комбинации с БПВП у больных с ревматоидным артритом умеренной и тяжелой степени. Приводит к стойкому объективному клиническому улучшению и повышению качества жизни больных. Лечение в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом следует продолжать, если через 4 месяца после начала терапии отмечается адекватный эффект. Эффект считается адекватным, если отмечается уменьшение счета активности болезни (DAS28) на 1,2 пункта или более. При внутривенном введении тоцилизумаба в сыворотке крови снижается уровень маркеров острого воспалительного процесса, таких как С-реактивный белок и амилоид-А, а также скорость оседания эритроцитов. Повышается уровень гемоглобина, так как тоцилизумаб уменьшает действие ИЛ-6 на выработку гепцидина, что приводит к повышению доступности железа. Наибольший эффект отмечается у больных ревматоидным артритом с сопутствующей анемией. Наряду с торможением факторов острой фазы воспаления, лечению тоцилизумабом сопутствует снижение числа тромбоцитов в пределах нормальных значений.

Показания к применению: ревматоидный артрит средней или высокой степени активности в монотерапии или в составе комплексной терапии (метотрексат, базисные противовоспалительные препараты) в том числе для предотвращения прогрессирования рентгенологически доказанной деструкции суставов. Системный ювенильный идиопатический артрит в монотерапии или в комбинации с метотрексатом у детей старше 2 лет.

Способ применения и дозы: рекомендуемая доза для взрослых – 8 мг/кг массы тела один раз в 4 недели в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа. Актемра применяется в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом и/или другими препаратами базовой терапии. Рекомендуемые дозы у детей:

Масса тела менее 30 кг	12 мг/кг каждые 2 недели
Масса тела 30 кг и более	8 мг/кг каждые 2 недели

Противопоказания: гиперчувствительность к тоцилизумабу или другим компонентам препарата, острые инфекционные заболевания и хронические инфекции в стадии обострения, нейтропения (абсолютное число нейтрофилов менее $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения (число тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$), увеличение показателей АЛТ/АСТ более, чем в 5 раз по сравнению с нормой (более 5N), беременность и период лактации, детский возраст до 2 лет

Рекомендации по лечению анемии

- Анемия вследствие хронического воспаления — интенсифицировать терапию БПВП, назначить ГК (0,5— 1 мг/кг в день).
- Макроцитарная — витамин В₁₂ и фолиевая кислота.
- Железодефицитная — препараты железа.
- Гемолитическая — ГК (60 мг/сут); при неэффективности в течение 2 нед — азатиоприн 50—150 мг/сут.
- Гемотрансфузии рекомендуются за исключением очень тяжёлой анемии, ассоциирующейся с риском сердечно-сосудистых осложнений.

Синдром Фелти:

- основные ЛС — МТ, тактика применения такая же, как и при других формах РА;
- монотерапия ГК (>30 мг/сут) приводит только к временной коррекции гранулоцитопении, которая рецидивирует после снижения дозы ГК.
- У пациентов с агранулоцитозом показано применение пульс-терапии ГК по обычной схеме.

Рекомендации по лечению экстраартикулярных проявлений РА:

- **Перикардит или плеврит** — ГК(1 мг/кг) + БПВП.
- **Интерстициальное заболевание лёгких** — ГК (1 — 1,5 мг/кг) + циклоспорин А или циклофосфамид; избегать назначения метотрексата.
- **Изолированный дигитальный артериит** — симптоматическая сосудистая терапия.
- **Системный ревматоидный васкулит** - интермиттирующая пульс-терапия циклофосфамидом (5мг/кг/сут) и метилпреднизолоном (1 г/сут) каждые 2 нед. в течение 6 нед, с последующим удлинением интервала между введениями; поддерживающая терапия — азатиоприн; при наличии криоглобулинемии и тяжёлых проявлений васкулита целесообразно проведение плазмафереза.
- **Кожный васкулит** — метотрексат или азатиоприн.

15.2. Хирургическое вмешательство

Показания к экстренной или неотложной операции:

- Сдавление нерва вследствие синовита или тендосиновита
- Угрожающий или совершившийся разрыв сухожилия
- Атлantoосевой подвывих, сопровождающийся неврологической симптоматикой
- Деформации, затрудняющие выполнение простейших повседневных действий
- Тяжёлые анкилозы или дислокации нижней челюсти
- Наличие бурситов, нарушающих работоспособность больного, а также ревматических узелков, имеющих тенденцию к изъязвлению.

Относительные показания к операции

- Резистентные к лекарственной терапии синовиты, тендосиновиты или бурситы

- Выраженный болевой синдром
- Значительное ограничение движений в суставе
- Тяжёлая деформация суставов.

Основные виды оперативного лечения: протезирование суставов, синовэктомия, артродез.

15.3. Профилактические мероприятия: отказ от курения, особенно для родственников первой степени родства больных анти-ЦЦП позитивным РА.

Профилактика туберкулёзной инфекции: предварительный скрининг пациентов позволяет снизить риск развития туберкулеза на фоне лечения инфликсимабом; у всех пациентов до начала лечения инфликсимабом и уже получающих лечение следует провести рентгенологическое исследование лёгких и консультацию фтизиатра; при положительной кожной пробе (реакция $>0,5$ см) следует провести рентгенологическое исследование лёгких. При отсутствии рентгенологических изменений следует провести лечение изониазидом (300 мг) и витамином В₆ в течение 9 мес., через 1 мес. возможно назначение инфликсимаба; при положительной кожной пробе и наличии типичных признаков туберкулёза или кальцифицированных лимфатических узлов средостения до назначения инфликсимаба необходимо провести не менее чем 3-месячную терапию изониазидом и витамином В₆. При назначении изониазида у пациентов старше 50 лет необходимо динамическое исследование печёночных ферментов.

Рекомендации по периоперационному ведению пациентов: ацетилсалициловая кислота (риск кровотечений) — отменить за 7—10 дней до операции; неселективные НПВП (риск кровотечений) — отменить за 1—4 дня (в зависимости от T_{1/2} ЛС); ингибиторы ЦОГ-2 можно не отменять (риск кровотечения отсутствует).

Глюкокортикоиды (риск недостаточности коры надпочечников):

- Небольшая хирургическая операция: 25 мг гидрокортизона или 5 мг метилпреднизолона в/в в день операции; средняя хирургическая операция - 50—75 мг гидрокортизона или 10-15 мг метилпреднизолона в/в в день операции и быстрая отмена в течение 1—2 дней до обычной дозы; большая хирургическая операция: 20—30 мг метилпреднизолона в/в в день процедуры; быстрая отмена в течение 1—2 дней до обычной дозы; критическое состояние - 50 мг гидрокортизона в/в каждые 6 ч.
- **Метотрексат.** Отменить при наличии следующих факторов ♦ пожилой возраст ♦ почечная недостаточность ♦ неконтролируемый сахарный диабет ♦ тяжёлое поражение печени и лёгких ♦ приём ГК > 10 мг/сут. Продолжить приём в прежней дозе через 2 нед после операции.
- **Сульфасалазин и азатиоприн** отменить за 1 день до операции, возобновить приём через 3 дня после операции.
- **Гидроксихлорохин** можно не отменять.
- **Инflixимаб** можно не отменять или отменить за неделю до операции и возобновить приём через 1—2 нед после операции.

15.4. Дальнейшее ведение (пр: послеоперационное, **реабилитация**, сопровождение пациента на амбулаторном уровне в случае разработки протокола для стационара)

Все больные РА подлежат диспансерному наблюдению:

- своевременно распознавать начавшееся обострение заболевания и коррекция терапии;
- распознавание осложнений лекарственной терапии;
- несоблюдение рекомендаций и самостоятельное прерывание лечения — независимые факторы неблагоприятного прогноза болезни;
- тщательный мониторинг клинико-лабораторной активности РА и профилактика побочного действия лекарственной терапии;
- посещение ревматолога не реже 2 раз в 3 мес.
- Каждые 3 мес: общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови.
- Ежегодно: исследование липидного профиля (с целью профилактики атеросклероза), денситометрия (диагностика остеопороза), рентгенография костей таза (выявление асептического некроза головки бедренной кости).

Ведение пациентов с РА на фоне беременности и кормления грудью:

- Избегать приёма НПВП, особенно во II и III триместрах беременности.
- Исключить приём БПВП.
- Можно продолжить лечение ГК в минимально эффективных дозах.

16. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе: достижение клинико-лабораторной ремиссии.

В оценке терапии больных РА рекомендуется использовать критерии Европейской лиги ревматологов (таб. 9), по которым регистрируется (%) улучшения следующих параметров: ЧБС; ЧПС; Улучшение любых 3 из следующих 5 параметров: общая оценка активности заболевания пациентом; общая оценка активности заболевания врачом; оценка боли пациентом; опросник оценки состояния здоровья (HAQ); СОЭ или СРБ.

Таблица 9. Критерии Европейской лиги ревматологов ответа на терапию

DAS28	Улучшение DAS28 по сравнению с исходным		
	>1.2	>0.6 и ≤1.2	
≤3.2	хороший		
>3.2 и ≤5.1		умеренный	
>5.1			отсутствие

Минимальной степенью улучшения считается эффект соответствующий 20% улучшению. По рекомендациям Американского колледжа ревматологов

достижение эффекта ниже 50% улучшения (до 20%) требует коррекции терапии в виде изменения дозы БПВП или присоединения второго препарата.

При лечении БПВП возможны варианты результатов лечения:

1. Снижение активности до низкой или достижение ремиссии;
2. Снижение активности без достижения низкого ее уровня;
3. Минимальное улучшение или его отсутствие.

При 1-ом варианте лечение продолжается без изменений; при 2-ом – нужно менять БПВП, если степень улучшения параметров активности не превышает 40-50% или присоединение к БПВП при 50% улучшении другого БПВП или ГИБП; при 3-ем – отмена препарата, подбор другого БПВП.

17. Критерии оценки для проведения мониторинга и аудита эффективности внедрения протокола

18. Рецензент: Сейсенбаев А.Ш доктор медицинских наук, профессор, заведующий модулем ревматологии Казахского Национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова

19. Результаты внешнего рецензирования: оценка положительная, рекомендуется к использованию

20. Список использованной литературы:

1. Ревматология, Под ред. Н.А. Шостак, 2012г.
2. Эндопротезирование тазобедренного сустава, Загородний Н.В., 2011г
3. Клинические рекомендации. Ревматология .2-е издание исправленное и дополненное/ под ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 738 с.
4. Каратеев Д.Е, Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 — шаг вперед к ранней диагностике//Научно-практическая ревматология, 2011 , №1, С 10-15.
5. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход, Пайл К., Кеннеди Л. Перевод с англ. / Под ред. Н.А. Шостак, 2011г.
6. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis withsynthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. AnnRheumDis, 2010; 69:964–75.
7. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита:перспективы применения тоцилизумаба(моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6). Тер арх 2010;5:64–71.
8. Клинические рекомендации. Ревматология. 2-е изд., С.Л.Насонова, 2010г
9. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба (Актемры) при ревматоидном артрите. Науч-практичревматол 2009; 3(Прил.):18–35.
6. Van Vollenhoven R.F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. Nat Rev Rheumatol 2009;5:531–41.
10. Каратеев А.Е., ЯхноН.Н.,Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009.
- 11.Ревматология: национальное руководство/ под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с.

12. Emery P., Keystone E., Tony H.-P. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: results from a 24-week multicenter randomized placebo-controlled trial.
13. Вест С.Дж. - Секреты ревматологии, 2008
14. AnnRheumDis 2008;67:1516–23.
15. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Compendium/ Насонова В.А., Насонов Е.Л., Алекперов Р.Т., Алексеева Л.И. и др.; Под общ. ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. – М.: Литерра, 2007. – 448с.
16. Nam J.L., Wintrop K.L., van Vollenhoven R.F. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA.
17. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба (Актемры) при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология, 2009; 3(Прил.):18–35.
18. Воронцов И.М., Иванов Р.С. - Ювенальный хронический артрит и ревматоидный артрит у взрослых, 2007г.
19. Белоусов Ю.Б. - Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний, 2005г.
20. Клиническая ревматология. Руководство для практических врачей. Под ред. В.И. Мазурова - Санкт-Петербург. Фолиант, 2001.- С.116
21. Paul Emery et al. «Голимумаб, человеческие моноклональные антитела к фактору некроза опухоли альфа, вводимые в виде подкожных инъекций каждые четыре недели пациентам с активным ревматоидным артритом, ранее не проходившим лечение метотрексатом, ARTHRITIS & RHEUMATISM, Том 60, № 8, Август 2009, стр. 2272–2283, DOI 10.1002/art.24638
22. Mark C. Genovese et al. «Эффект терапии голимумабом на сообщаемые пациентами исходы заболевания ревматоидным артритом: Результаты исследования GO-FORWARD», J Rheumatol первый выпуск 15 апреля 2012 года, DOI: 10.3899/jrheum.111195
23. Josef S Smolen «Терапия голимумабом у пациентов с активным ревматоидным артритом после лечения ингибиторами фактором некроза опухоли (исследование GO-AFTER): многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование фазы III», Lancet 2009; 374: 210–21

21. Список разработчиков

1. Тогизбаев Г.А. – доктор медицинских наук, главный внештатный ревматолог МЗ РК, заведующий кафедрой ревматологии АГИУВ
2. Кушекбаева А.Е.- к.м.н., доцент кафедры ревматологии АГИУВ
3. Аубакирова Б.А.- главный внештатный ревматолог г.Астана
4. Сарсенбайулы М.С. - главный внештатный ревматолог Восточно-Казахстанской области
5. Омарбекова Ж.Е. – главный внештатный ревматолог г.Семей

6. Нургалиева С.М. - главный внештатный ревматолог Западно - Казахстанской области

7. Куанышбаева З.Т. - главный внештатный ревматолог Павлодарской области

22. Указание условий пересмотра протокола: наличие новых методов диагностики и лечения, ухудшение результатов лечения, связанных с применением данного протокола.