

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| Авторский коллектив | 6 |
| Список сокращений и условных обозначений | 7 |
| Предисловие | 10 |
| 1. Современная стратегия лечения ревматоидного артрита | 11 |
| (Н.В. Чичасова) | |
| 2. Трудноизлечимый ревматоидный артрит | 19 |
| (Н.В. Чичасова) | |
| 3. Ревматоидный артрит и болезнь Шегрена | 44 |
| (А.В. Торгашина) | |
| Патогенетические особенности ревматоидного артрита и болезни Шегрена | 48 |
| Адаптивный иммунитет в патогенезе болезни Шегрена | 49 |
| Иммунологические особенности сочетания ревматоидного артрита и болезни Шегрена | 49 |
| Суставной синдром при ревматоидном артрите и болезни Шегрена | 51 |
| Поражение глаз при ревматоидном артрите и болезни Шегрена | 51 |
| Системные проявления ревматоидного артрита и болезни Шегрена | 53 |
| Лимфопролиферативные осложнения ревматоидного артрита и болезни Шегрена | 54 |
| Терапия ревматоидного артрита и болезни Шегрена | 55 |
| 4. Болезнь Стилла взрослых: патогенез, диагностика, клиническая картина, осложнения, лечение | 64 |
| (Н.В. Чичасова) | |
| Клинические и лабораторные проявления болезни Стилла взрослых | 66 |
| Диагностика болезни Стилла взрослых | 70 |
| Осложнения болезни Стилла взрослых | 72 |
| Варианты течения болезни Стилла взрослых | 76 |
| Лечение болезни Стилла взрослых | 76 |

| | |
|---|-----|
| Классические синтетические базисные противовоспалительные препараты | 79 |
| Заключение | 90 |
| 5. Синдром Фелти | 100 |
| <i>(В.Р. Городецкий)</i> | |
| Введение | 100 |
| Эпидемиология | 100 |
| Патогенез | 101 |
| Клинические проявления | 101 |
| Диагностика и дифференциальная диагностика | 103 |
| Лечение | 105 |
| Заключение | 106 |
| 6. Т-клеточная лейкемия из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом | 110 |
| <i>(В.Р. Городецкий)</i> | |
| Введение | 110 |
| Эпидемиология Т-клеточной лейкемии из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом | 111 |
| Патогенез Т-клеточной лейкемии из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом | 111 |
| Диагноз Т-клеточной лейкемии из больших гранулированных лимфоцитов | 112 |
| Клинические манифестации Т-клеточной лейкемии из больших гранулированных лимфоцитов | 113 |
| Дифференциальная диагностика Т-клеточной лейкемии из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом | 114 |
| Лечение Т-клеточной лейкемии из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом | 115 |
| Заключение | 118 |
| 7. Ревматоидный артрит и тромбозы | 125 |
| <i>(Т.М. Решетняк, М.А. Воробьева, Н.В. Середавкина)</i> | |
| Венозные тромбозомболические осложнения: приобретенные и наследственные факторы риска | 125 |

| | |
|---|-----|
| Взаимосвязь воспаления и свертывающей системы крови | 127 |
| Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений при ревматоидном артрите | 130 |
| Терапия ревматоидного артрита и тромбозы. | 138 |
| Ревматоидный артрит и лабораторные показатели нарушения свертывания крови и воспаления | 145 |
| Лечение венозных тромбоэмболических осложнений при ревматоидном артрите | 147 |
| Приложения. | 153 |
| 8. Ревматоидный артрит и беременность. | 168 |
| <i>(Н.М. Кошелева, Е.В. Матьянова, Т.В. Дубинина)</i> | |
| Введение | 168 |
| Ревматоидный артрит и беременность. | 168 |
| Фармакотерапия в перигравидарном периоде | 195 |
| Мужское репродуктивное здоровье и планирование рождения ребенка у мужчин с ревматоидным артритом | 213 |
| Заключение | 216 |
| 9. Оценка влияния базисной противовоспалительной терапии на основные клинические проявления ревматоидного артрита: «исходы, оцениваемые самим пациентом» | 231 |
| <i>(А.Е. Каратеев)</i> | |
| Влияние эффективной базисной терапии на качество жизни больных ревматоидным артритом | 233 |
| Связь клинических проявлений ревматоидного артрита с иммунным воспалением | 235 |
| Исходы, оцениваемые самим пациентом в исследованиях и рутинной практике. | 238 |
| Индекс «состояние симптомов, приемлемое для пациента» | 239 |
| Влияние различных генно-инженерных биологических препаратов на исходы, оцениваемые самим пациентом | 243 |
| Сравнение эффекта различных генно-инженерных биологических препаратов | 251 |
| Влияние ингибиторов янус-киназы на исходы, оцениваемые пациентом при ревматоидном артрите | 254 |
| Заключение | 256 |
| Предметный указатель. | 269 |

1. Современная стратегия лечения ревматоидного артрита

Н.В. Чичасова

Основные принципы лечения ревматоидного артрита (РА) сформулированы в соответствии с разработанной в настоящее время стратегией лечения РА [1], основной целью которого является достижение ремиссии (или низкой активности заболевания) у всех больных (лечение до достижения цели). Для достижения этой цели необходимо раннее назначение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). При раннем начале лечения (первые 3–6 мес) у большинства пациентов возможно добиться ремиссии или течения РА с низкой активностью, что и является критерием эффективного лечения РА [2, 3]. Задержка с назначением БПВП приводит к уменьшению эффекта лечения. Поэтому вопрос о раннем выявлении больных с РА или с подозрением на развитие РА во многом зависит от знания врачами симптомов, помогающих выделить пациентов с симптомами, характерными для ранней стадии заболевания. Следует ясно представлять, что РА, как и другие хронические заболевания, проходит несколько стадий эволюции — доклиническая и клиническая (**рис. 1.1, см. цв. вклейку**).

Клиническая картина РА может дебютировать с развития артритов или с появления только болей в суставах (артралгий). Поэтому врач и при отсутствии артритов должен уметь заподозрить дебют РА и без промедления направить больного к ревматологу. В 2017 г. было опубликовано определение Европейской антиревматической лиги (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) артралгий, подозрительных на развитие РА [4]. Врач при сборе анамнеза выясняет пять параметров.

1. Недавнее начало симптомов (<1 года).
2. Локализация симптомов в мелких суставах.
3. Длительность утренней скованности ≥ 60 мин.
4. Наибольшая выраженность симптомов в утренние часы.
5. Наличие I (рентгенологической) стадии относительно РА.

А два параметра выявляются при осмотре больного (это занимает менее 1 мин).

1. Больной испытывает затруднения при сжатии кулака.

2. Положительный тест поперечного сжатия суставов кисти (стоп).
Чувствительность и специфичность этих критериев приведены в **табл. 1.1**.

Таблица 1.1. Чувствительность и специфичность оцениваемых параметров при наличии артралгий как риска ревматоидного артрита при экспертизе клинически подозрительных артралгий

| Число выявленных параметров | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|-----------------------------|---------------------|------------------|
| ≥1 | 100 | 14,1 |
| ≥2 | 98,4 | 53,8 |
| ≥3 | 90,2 | 74,4 |
| ≥4 | 70,5 | 93,6 |
| ≥5 | 32,8 | 100 |
| ≥6 | 16,4 | 100 |
| 7 | 1,6 | 100 |

Как следует из данных **табл. 1.1**, выявление у пациента четырех параметров говорит о том, что в 93,6% случаев у больного дебют РА, а пяти параметров и более — о необходимости срочного направления больного к ревматологу для верификации диагноза РА.

Основные принципы стратегии ведения больных.

А. Лечение РА должно базироваться на постоянном контакте больного и врача.

В. Первичная задача лечения больного с РА — *максимально длительное сохранение качества жизни* путем контроля симптомов, предупреждения деструкции, нормализации функции и социальной адаптации.

С. Подавление воспаления — наиболее важный путь к достижению этой цели.

Д. «Лечение до достижения цели» (Treat to target) путем измерения активности болезни и коррекции терапии для оптимизации исходов РА.

Первым принципом ведения больных РА является постоянный контакт больного и врача, что подразумевает необходимость вовлечения больного в процесс лечения. Больной должен понимать, что РА является хроническим заболеванием суставов, быть ориентирован в цели лечения, в необходимости длительного многолетнего лечения, знать сроки развития эффекта при использовании разных противовоспалительных пре-

паратом, симптомы возможных нежелательных явлений (НЯ), понимать важность самоконтроля и регулярности визитов к врачу. Необходимость такого обучения пациента связана с повышением приверженности пациента терапии. Всемирная организация здравоохранения [5] описала пять аспектов, связанных с приверженностью лечению, которые отражают социально-экономические факторы, факторы, связанные с системами здравоохранения и медицинским оснащением, факторы, связанные с сопутствующими заболеваниями, факторы, связанные с лечением, и факторы, связанные с логистическими аспектами. Термин «приверженность» обозначает степень, в которой поведение пациентов соответствует рекомендациям врача [5]. Таким образом, термин «приверженность» предполагает согласие или сотрудничество пациента с врачом по выполнению его рекомендаций. Проспективные исследования показали, что частота обострений РА достоверно чаще происходит у больных, не приверженных лечению [6]. В 6-месячном проспективном когортном исследовании оценивались факторы, влияющие на приверженность лечению, у 180 больных РА. Треть больных получили 1-й БПВП, треть – 2-й БПВП и треть – генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [7]. Авторы отметили, что приверженность лечению ГИБП выше, чем при использовании БПВП; что в целом приверженность лечению при РА далека от идеала (100% комплаентность); психологические, коммуникационные и логистические факторы влияют на приверженность лечению при РА в большей степени, чем социально-демографические или клинические факторы. С учетом этого весьма актуальными являются готовность медицинских работников улучшать коммуникацию с пациентом и регулярное проведение школ для больных РА.

Степень приверженности пациента лечению оценивается по специальной анкете, включающей 19 вопросов [8].

1. Если ревматолог говорит мне принимать лекарства, я так и делаю.
2. Я принимаю свои противоревматические лекарства, потому что тогда у меня меньше проблем.
3. Я определенно не смею пропускать прием своих противоревматических лекарств.
4. Если я могу помочь себе альтернативными методами лечения, я предпочитаю это тому, что назначает мой ревматолог.
5. Мои лекарства всегда хранятся в одном и том же месте, и именно поэтому я их не забываю.
6. Я принимаю свои лекарства, потому что полностью доверяю своему ревматологу.
7. Самая важная причина принимать мои противоревматические лекарства заключается в том, что я все еще могу делать то, что хочу.

8. Я не люблю принимать лекарства. Если я смогу обойтись без них, я буду.
9. Когда я нахожусь в отпуске, иногда случается так, что я не принимаю свои лекарства.
10. Я принимаю свои противоревматические препараты, иначе какой смысл консультироваться с ревматологом?
11. Я не жду чудес от своих противоревматических лекарств.
12. Если вы терпеть не можете лекарства, вы можете сказать: «Выбросьте их, несмотря ни на что».
13. Если я не принимаю свои противоревматические лекарства регулярно, воспаление возвращается.
14. Если я не принимаю противоревматические лекарства, мое тело чувствует это.
15. Мое здоровье превыше всего остального, и если мне придется принимать лекарства, чтобы оставаться здоровым, я буду.
16. Я использую органайзер для дозирования своих лекарств.
17. Я придерживаюсь того, что мне говорит доктор.
18. Если я не принимаю свои противоревматические лекарства, у меня появляется больше жалоб.
19. Время от времени, после выходных, я не принимаю свои лекарства.

Пациенты отмечают ответ на каждый вопрос по шкале, где «Определенно не согласен» соответствует 1 баллу и «Определенно согласен» — 4 баллам. Чем ниже суммарный балл, тем ниже приверженность пациента лечению. Проведение многофакторного анализа показало, что наибольший вес для определения приверженности лечению имеют вопросы 2, 3, 5, 6 и 17, что дает возможность в целях экономии времени сократить анкету до пяти вопросов. Выявление низкой приверженности больного лечению определяет необходимость дополнительных бесед с больным о том, что это может улучшить прогноз для него и избежать обострений заболевания или задержек в достижении цели лечения [9].

Второй принцип касается основной задачи врача — ориентироваться на максимальное сохранение на длительный период функциональной способности больного, сохранение его трудоспособности, отношений в семье, социальной активности, что и определяет качество жизни больного. Добиться этого можно только при проведении контролируемого лечения больного с ориентацией на выраженность симптомов на каждом этапе терапии, что позволит предупредить деструкцию суставов и развитие необратимой потери функции суставов.

Третий и четвертый принципы определяют тактические аспекты ведения больных РА: стремление максимально подавить активность заболевания с измерением ее на каждом этапе лечения и своевременной

коррекцией терапии. Внедрение в практику составных индексов оценки активности позволило объективизировать оценку активности РА. В настоящее время в РФ принято оценивать активность по индексу активности заболевания РА DAS28 (disease activity score), который вычисляется по формуле:

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

где ЧБС — число болезненных суставов; ЧПС — число припухших суставов; ООСЗ — оценка общего состояния здоровья.

Ремиссия по индексу DAS28 регистрируется при его значении менее 2,6 балла, низкая активность — при значении 2,6–3,2 балла, умеренная — при значении 3,3–5,1 балла и высокая — при значении более 5,1 балла. Снижение DAS28 на 1,2 балла по критериям EULAR соответствует хорошему ответу на лечение.

Однако индекс DAS28 имеет недостатки, что привело к разработке и внедрению других композитных индексов активности. В формуле DAS28 вес количества припухших суставов вдвое меньше, чем вес количества болезненных суставов, также имеют низкий вес острофазовые лабораторные показатели [С-реактивный белок (СРБ) или скорость оседания эритроцитов (СОЭ)]. Таким образом, пациент может достичь по оценке DAS28 низкой активности заболевания, но все еще иметь значительное количество опухших суставов. Анализ показал, что у 10% пациентов с DAS28 < 2,6 балла было четыре опухших сустава и более, а у одного пациента — более 20 опухших суставов [10]. Даже при достижении более низкого значения DAS28 (< 2,0 балла) количество опухших суставов составляло два или три [10].

В настоящее время использование индекса DAS28 не может считаться приемлемым для определения ремиссии, поскольку количество припухших суставов при формальном достижении балла DAS28, соответствующего ремиссии, слишком высоко, чтобы соответствовать клинической ремиссии, определяющей отсутствие нарастания функциональной недостаточности и рентгенологически регистрируемого повреждения.

Совместный комитет Американского колледжа ревматологов (American College of Rheumatology — ACR) и EULAR выбрал 2 варианта определения ремиссии [11].

1. У пациента должно было быть:
 - а) количество болезненных и опухших суставов ≤ 1 ;
 - б) уровень СРБ ≤ 1 мг/дл;
 - в) общая оценка активности артрита у пациента ≤ 1 (по шкале 0–10).
2. Должен быть балл ≤ 3 по простому индексу активности заболевания (SDAI) [12].