

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие . . . . .	4
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	5
1. Современная стратегия лечения ревматоидного артрита (Н.В. Чичасова) . . . . .	7
2. Трудноизлечимый ревматоидный артрит (Н.В. Чичасова) . . . . .	16
3. Ревматоидный артрит и болезнь Шегрена (А.В. Торгашина) . . . . .	43
4. Болезнь Стилла взрослых: патогенез, диагностика, клиническая картина, осложнения, лечение (Н.В. Чичасова) . . . . .	65
5. Синдром Фелти (В.Р. Городецкий) . . . . .	104
6. Оценка влияния базисной противовоспалительной терапии на основные клинические проявления ревматоидного артрита: исходы, оцениваемые самим пациентом (А.Е. Каратеев) . . . . .	113

# 1. Современная стратегия лечения ревматоидного артрита

*Н.В. Чичасова*

Основные принципы лечения 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 можно 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. Именно 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 — доклиническую и клиническую (рис. 1.1, см. цв. вклейку).

Клиническая картина РА может дебютировать с развития артритов или с появления только болей в суставах (артралгий). Именно 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 (The European Alliance of Associations for Rheumatology – EULAR) артралгий, подозрительных в отношении развития 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  $\geq 60$  мин;
- 4) наибольшая выраженность симптомов в утренние часы;
- 5) наличие I (рентгенологической) стадии относительно РА.

Два параметра выявляются при осмотре больного (это занимает менее 1 мин):

- 1) больной испытывает затруднения при сжатии кулака;
- 2) определяется положительный тест поперечного сжатия суставов кисти (стоп).

Чувствительность и специфичность этих критериев приведена 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 таблицы 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.

1. Лечение РА должно базироваться на постоянном контакте больного и врача.
2. Первичная задача лечения больного с РА — *максимально длительное сохранение качества жизни* путем контроля симптомов, предупреждения деструкции, нормализации функции и социальной адаптации.
3. Подавление воспаления — наиболее важный путь к достижению этой цели.
4. Лечение до достижения цели (Treat to target) должно проводиться 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 препаратов, 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 (ВОЗ) [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 получила первый БПВП, треть — второй 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 актуальным 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 свои противоревматические лекарства.
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 превышает 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 DAS28 (disease activity score), который вычисляется по формуле:

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

(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 3,2–5,1 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 менее 2,6 было четыре опухших сустава и более, а у одного пациента было более 20 опухших суставов [10]. Даже при достижении более низкого значения DAS28 (<2,0) 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 два варианта определения ремиссии [11]: 1. У пациента должно было быть: а) количество болезненных и опухших суставов  $\leq 1$ ; б) уровень СРБ  $\leq 1$  мг/дл; в) общая оценка активности артрита у пациента  $\leq 1$  (по шкале 0–10). 2. Должен быть балл  $\leq 3$  по простому индексу активности заболевания (Simple Disease Activity Index — SDAI) [12].

Финальные 10 рекомендаций стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat to target) основаны на клиническом опыте и мнении экспертов [1].

1. Первой мишенью при лечении РА должно быть достижение клинической ремиссии.
2. Клиническая ремиссия определяется как отсутствие достоверных проявлений воспалительной активности болезни.
3. Альтернативной целью лечения может быть достижение низкой активности болезни в течение длительного времени. В 2014 г. в эту рекомендацию добавлено, что достижение низкой активности заболевания особенно может быть актуальным при развернутом РА [13].
4. Пока цель лечения не достигнута, необходима коррекция терапии (должна проводиться каждые 3 мес).
5. Измерение активности должно проводиться и документироваться регулярно: ежемесячно у пациентов с высокой/умеренной активностью и реже (каждые 3–6 мес) при достижении низкой активности.
6. Использование валидизированных составных индексов активности болезни, которые включают оценку суставов, является необходимым в рутинной клинической практике для решения вопроса о ведении терапии.
7. Структурные повреждения и функциональное состояние следует обсуждать при принятии клинических решений в дополнение к измерению активности болезни.
8. Желаемая мишень лечения должна сохраняться в течение всей длительности болезни.
9. Выбор (составной) оценки активности болезни и степень важности мишени зависят от коморбидности, факторов, связанных с пациентом, и от риска, связанного с фармакотерапией.
10. Пациент должен быть соответствующим образом информирован о цели лечения и планируемой стратегии лечения для улучшения достижения лечения под наблюдением ревматолога.

В комментариях к четвертой рекомендации указывается, что при недостижении цели терапии (ремиссии или низкой активности) за 3 мес,

но при регистрации отчетливой тенденции к снижению активности не следует менять терапию (возможно увеличение дозы препарата, изменение пути введения препарата), рациональным является дожидаться, когда необходимость смены терапии станет очевидной или отпадет.

Последняя рекомендация подчеркивает важность процесса обучения больных, что способствует активному участию больного в процессе лечения.

Безусловно, внедрение в практику принципов стратегии «Лечение до достижения цели» позволяет более объективно оценивать активность РА на этапах лечения и добиваться более успешных исходов заболевания, что подтверждено результатами систематического обзора литературы [14].

Наиболее важными аспектами внедрения стратегии лечения в РФ представляются:

- ориентация на длительное сохранение качества жизни и социальной активности пациента (в противоположность ранее текущей практике раннего установления инвалидности);
- необходимость тщательного многолетнего контроля над достаточностью лечения с использованием специальных инструментов оценки активности болезни и функции;
- возможность максимального подавления воспаления и достижения ремиссии, что определяет повышение роли инновационных методов терапии [ГИБП и ингибиторов янус-киназы (и)JAK]);
- необходимость поддержания цели лечения в течение всего течения заболевания, это является обоснованием для обеспечения снабжения лекарственными препаратами больных РА, что отражено в качестве одного из основных принципов ведения больных РА в рекомендациях EULAR 2019 г. [15].

Современные отечественные и зарубежные рекомендации по ведению больных РА в качестве главных принципов указывают на необходимость проводить лечение в соответствии со стратегией «Лечение до достижения цели».

## Список литературы

1. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // Ann Rheum Dis. 2010. Vol. 69. P. 631–637. doi: 10.1136/ard.2009.123919
2. Чичасова Н.В., Каневская М.З., Имаметдинова Г.Р. и др. Отдаленные исходы ревматоидного артрита в зависимости от сроков начала терапии



- базисными противовоспалительными препаратами // Научно-практ. ревматология. 2010. № 3. С. 23–30. doi: 10.14412/1995-4484-2010-439
3. Чичасова Н.В. Ревматоидный артрит: проблемы лечения на современном этапе // Современная ревматология. 2018. Т. 12, № 4. С. 65–70. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-65-70>
  4. Steenburgen H.W., Althaha D., Beard van de Doored L.J.J. et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis // *Ann Rheum Dis*. 2017. Vol. 76. N. 3. P. 491–496. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209846
  5. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Internet]. World Health Organization. 2018. Available from: <http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence-report/end/#>
  6. Contreras-Yanks I., Ponce de Leon S., Carbides J. et al. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs // *Am J Med Sci*. 2010. Vol. 340. N. 4. P. 282–290. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181e8bcb0
  7. Balsa A., de Yebenes M.J.G., Carmona L. ADHIERA Study Group. Multilevel factors predict medication adherence in rheumatoid arthritis: a 6-month cohort study // *Ann Rheum Dis*. 2022. Vol. 81. P. 327–334. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221163
  8. Huges L.D., Done J., Young A. A 5 item version of the Compliance Questionnaire for Rheumatology (CQR5) successfully identifies low adherence to DMARDs // *DMC Musculoskeletal disorders*. 2013. Vol. 14. P. 286. doi: 10.1186/1471-2474-14-286
  9. Pasma A., van't Spijker A., Hazes J.M.W. et.al. Factor associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: a systematic review // *Sem Arthritis Rheum*. 2013. Vol. 43. P. 18–28. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.12.001
  10. Felson D., Lacaille D., LaValley M.P., Aletaha D. Re-examining remission definitions in rheumatoid arthritis: considering the 28-Joint Disease Activity Score, C-reactive protein level and patient global assessment // *Ann Rheum Dis*. 2022. Vol. 81. P. 4–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221653
  11. Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of Rheumatology/ European League against rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials // *Ann Rheum Dis*. 2011. Vol. 70. P. 404–413. doi: 10.1136/ard.2011.149765
  12. Smolen J.S., Breedveld F.C., Schiff M.H. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice // *Rheumatology*. 2003. Vol. 42. P. 244–257. doi: 10.1093/rheumatology/keg072

13. Smolen J.S., Breedveld F.C., Burmester G. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force // *Ann Rheum Dis*. 2016. Vol. 75. P. 3–15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
14. Stoffer M.A., Schoels M.M., Smolen J.S. et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update // *Ann Rheum Dis*. 2016. Vol. 75. P. 16–22. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207526
15. Smolen J.S., Landewe R.B.M., Bijlsma J.W.J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update // *Ann Rheum Dis*. 2020. Vol. 0. P. 1–15. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655