



Клинические рекомендации

Ревматоидный артрит

МКБ 10: M05, M06

Год утверждения (частота пересмотра): **2018 год (пересмотр каждые 5 лет)**

ID: KP250

URL

Профессиональные ассоциации

- **Ассоциация ревматологов России**

Оглавление

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

Ключевые слова

ревматоидный артрит

диагностика

лечение

базисные противовоспалительные препараты

генно-инженерные биологические препараты

Список сокращений

АБЦ** - абатацепт**

АДА** – адалимумаб**

АЛА – анти-лекарственные антитела

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЦБ – антитела к циклическим цитруллинированным белкам

АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГК – глюкокортикоиды

ГЛМ** - голимумаб**

ГТТ – гаммаглутамилтранспептидаза

ГХ** – гидроксихлорохин**

ЗСН - Застойная сердечная недостаточность

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких

ИЛ – интерлейкин

IgG – иммуноглобулин G

ИНФ** – инфликсимаб**

и-ФНО- α – ингибиторы ФНО α

ЛЕФ** – лефлуномид**

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ЛФК – лечебная физкультура

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТ** - метотрексат**

НДА - недифференцированный артрит

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НР – нежелательная реакция

ОБП – оценка боли пациентом

ООЗП – общая оценка заболевания пациентом

ПМС – проксимальный межфаланговый сустав

ПЯФ – пястнофаланговый сустав

ПЛФ – плюснефаланговый сустав

РА – ревматоидный артрит

РКИ – рандомизированные клинические исследования

РТМ** – ритуксимаб**

РФ – ревматоидный фактор

СИР – стандартные инфузионные реакции

СКВ – системная красная волчанка

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

СУЛЬФ** - сульфасалазин**

тсБПВП – таргетные синтетические БПВП

ТЦЗ** – тоцилизумаб**

ФНО – фактор некроза опухоли

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦЗП** – цертолизумаба пегол**

ЧБС – число болезненных суставов

ЧПС – число припухших суставов

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЭТ - эрготерапия

ЭТЦ** – этанерцепт**

ACR - American College of Rheumatology

CDAI - Clinical Disease Activity Index

DAS - Disease Activity Index

EULAR - European League Against Rheumatism,

HAQ - Health Assessment Questionnaire

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

SDAI - Simplified Disease Activity Index

Термины и определения

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

Ранний ревматоидный артрит (РА) – длительность менее 12 месяцев (с момента появления симптомов болезни, а не постановки диагноза РА).

Развернутый РА – длительность более 12 месяцев, соответствующий классификационным критериям РА (ACR/EULAR, 2010)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Липидный профиль — это биохимический анализ, позволяющий объективизировать нарушения в жировом обмене организма, к которому относятся холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды, коэффициент атерогенности.

1. Краткая информация

1.1 Определение

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

1.2 Этиология и патогенез

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

стрессу, профессиональным вредностям. Наиболее достоверно установлено, что табакокурение является важным внешнесредовым фактором в развитии РА [2].

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

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

1.3 Эпидемиология

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

1.4 Кодирование по МКБ-10

Серопозитивный ревматоидный артрит (M05)

M05.0 Синдром Фелти

M05.1 - Ревматоидная болезнь легкого (j99.0)

M05.2 - Ревматоидный васкулит

M05.3 - Ревматоидный артрит с вовлечением др. органов и систем

M05.8 - Другие серопозитивные ревматоидные артриты

M05.9 - Серопозитивный ревматоидный артрит неуточненный

Другие ревматоидные артриты (M06)

M06.0 - Серонегативный ревматоидный артрит

M06.1 - Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых

M06.2 - Ревматоидный бурсит

M06.3 - Ревматоидный узелок

M06.4 - Воспалительная полиартропатия

M06.8 - Другие уточненные ревматоидные артриты

M06.9 - Ревматоидный артрит неуточненный

1.5 Классификация

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

1. Основной диагноз:

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

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

2. Клиническая стадия:

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

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

3. Активность болезни [4]:

n. 0 = ремиссия (индекс активности болезни -disease activity score)

o. 1 = низкая ($2,6 < DAS28 < 3,2$)

p. 2 = средняя ($DAS28\ 3,2 - 5,1$)

q. 3 = высокая ($DAS28 > 5,1$)

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

4. Внесуставные (системные) проявления:

1. ревматоидные узелки
2. кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит)
3. васкулиты других органов
4. нейропатия (мононеврит, полинейропатия)
5. плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной)
6. синдром Шегрена
7. поражение глаз (склерит, эписклерит)
8. интерстициальное заболевание легких

5. Инструментальная характеристика:

- Наличие эрозий с использованием рентгенографии, возможно, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ):
 - Неэрозивный
 - Эрозивный
- Рентгенологическая стадия (по Штейнброкеру, в модификации):

I - околосуставной остеопороз

II – остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии

III – признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах

IV – признаки предыдущей стадии + костный анкилоз

Комментарии: *Развернутая характеристика рентгенологических стадий:*

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

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

3 стадия. Умеренный (выраженный) околоуставной остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные эрозии суставных поверхностей (5 и более). Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов.

4 стадия. Умеренный (выраженный) околоуставной (распространённый) остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественные эрозии костей и суставных поверхностей. Множественные выраженные деформации костей. Подвывихи и вывихи суставов. Единичные (множественные) костные анкилозы. Субхондральный остеосклероз. Остеофиты на краях суставных поверхностей.

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

- АЦЦП – позитивный
- АЦЦП – негативный

7. Функциональный класс:

I – полностью сохранены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

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

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

IV – ограничены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

8. Осложнения:

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

Особые клинические формы

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

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

Характерно разнообразие вариантов начала заболевания. В большинстве случаев заболевание начинается с полиартрита, реже проявления артрита могут быть выражены умеренно, а преобладают артралгии, утренняя скованность в суставах, ухудшение общего состояния, слабость, похудание, субфебрильная температура, лимфаденопатия, которые могут предшествовать клинически выраженному поражению суставов. Описан ряд вариантов начала болезни:

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

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

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

Острый моноартрит крупных суставов, напоминающий септический или микрокристаллический артрит.

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

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

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

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

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

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

- Олигоартрит крупных суставов (коленные, голеностопные, плечевые, тазобедренные)*
- Асимметричный артрит суставов кистей*
- Серонегативный по РФ олигоартрит суставов кистей*
- Нестойкий полиартрит*

Терапевтические подходы при НДА близки к таковым при РА.

- Для выявления внесуставных проявлений (синдром Шегрена, невропатия, кожный васкулит, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)) РА всех пациентов с периферическим артритом и пациентов с установленным диагнозом РА рекомендуется опрашивать с целью выявления жалоб, характерных для синдрома Шегрена, невропатии, кожного васкулита и ИЗЛ [5,6,7,31].*

Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций – B

2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется провести оценку суставного статуса (определение числа воспаленных суставов, при котором учитываются, как припухлость, так и болезненность суставов) пациента с РА врачом-ревматологом для постановки диагноза, оценки активности заболевания и мониторинга эффективности терапии [5,6,7,31].

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций - A

Комментарии: Суставы исключения: не учитываются изменения дистальных межфаланговых суставов, первых запястно-пястных суставов и первых плюснефаланговых суставов. Диагноз РА устанавливают, в первую очередь, на основании выявления характерных клинических признаков заболевания.

Периферический артрит клинически проявляется болью, припухлостью, ограничением подвижности суставов. Характерные признаки – артрит пястнофаланговых (ПЯФ), проксимальных межфаланговых (ПМФ) суставов кистей, лучезапястных суставов межфаланговые суставы больших пальцев кистей; в ряде случаев поначалу превалирует поражение плюснефаланговых (ПЛФ) или крупных суставов. Для развёрнутой и финальной стадии заболевания характерны следующие изменения суставов и связочного аппарата: 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»; подвывихи головок плюснефаланговых суставов, латеральная девиация, деформация большого пальца стопы; сгибательная и вальгусная деформация коленных суставов; подвывихи в области атлантаосиального сустава; тендосиновит в области лучезапястного сустава и кисти; бурсит, чаще в области локтевого сустава; синовиальная киста на задней стороне коленного сустава (киста Бейкера).

- ○ У всех пациентов с РА или подозрением на это заболевание рекомендуется проводить общетерапевтический осмотр, для выявления патологии кожи, мышц, желудочно-кишечного тракта, легких, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и эндокринной систем [5,6,7].

Уровень достоверности доказательств -II, уровень убедительности рекомендаций – В

Комментарии: Оценка внешнего вида (телосложение, дефицит массы тела, лихорадочный румянец, потливость, генерализованная амиотрофия, конъюнктив, увеличение лимфоузлов); состояние кожных покровов (ревматоидные узелки, утолщение и гипотрофия кожи; дигитальный артериит, редко с развитием гангрены пальцев, микроинфаркты в области ногтевого ложа).

2.3 Лабораторная диагностика

2.3.1 Лабораторные обследования на этапе постановки диагноза

- Рекомендуется определения ревматоидного фактора (Ig M РФ) и антител к цитруллинированным белкам (АЦБ) - основные диагностические лабораторные биомаркеры РА всем пациентам для постановки диагноза, проведение дифференциального диагноза и прогнозирования быстро прогрессирующего деструктивного поражения суставов [5-11].

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

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

Определение АЦЦП имеет важное значение для диагностики серонегативного (по РФ) РА, дифференциальной диагностики РА с другими заболеваниями, риска кардиоваскулярных осложнений. Диагностическая и клиническая значимость определения РФ и АЦБ ассоциируется с высоким уровнем этих аутоантител.

- Рекомендуется определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) всем пациентам для постановки диагноза и оценки активности заболевания [5,6].

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – A

Комментарии: СОЭ – высокочувствительный, но неспецифичный и нестабильный маркер системного воспаления. На результаты определения СОЭ влияют возраст, пол, уровень фибриногена, РФ, гипергаммаглобулинемия, анемия и др. факторы. При раннем РА повышение СОЭ коррелирует с активностью заболевания и риском прогрессирования деструкции суставов.

- Рекомендуется определение С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом для постановки диагноза и оценки активности заболевания всем пациентам [5,6]

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – A

Комментарии: СРБ- классический острофазовый белок сыворотки крови, рассматривающийся как наиболее чувствительный лабораторный биомаркер воспаления, инфекции и тканевого повреждения.

Определение СРБ используется для прогнозирования скорости деструкции суставов и дифференциальной диагностики РА и системной красной волчанки (СКВ).

СРБ является более стабильным и воспроизводимым биомаркером воспаления, чем СОЭ.

СОЭ и СРБ входят в число классификационных критериев РА (ACR/EULAR, 2010), являются компонентами индексов активности РА.

2.3.2. Лабораторные обследования на этапе подбора лекарственной терапии, мониторинга эффективности и безопасности лекарственной терапии

- Рекомендуется проводить лабораторное обследование для выявления противопоказаний для инициации терапии и выявления потенциальных факторов риска НЛР перед назначением противоревматической терапии (все группы препаратов) всем пациентам с РА [21,78].

Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций – В

Комментарии: *Общий анализ крови; биохимический анализ крови: АСТ и АЛТ, креатинин, глюкоза; маркеры вирусов гепатита В, С и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ); тест на беременность.*

- ◦ Рекомендуется определить липидный профиль (холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды, коэффициент атерогенности) пациентам с РА при планировании назначения тоцилизумаба (ТЦЗ**) и тофацитиниба (ТОФА) в связи с повышением уровня холестерина и ЛПНП на фоне терапии данными препаратами [21,78]

Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций – В

- ◦ Рекомендуется определить антинуклеарный фактор (АНФ) пациентам с РА при планировании назначения ингибиторов ФНО-α для выявления противопоказаний перед назначения препаратов данной группы [21,78].

Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций – В

- ◦ Рекомендуется определять концентрация иммуноглобулина (Ig)G при планировании лечения ритуксимабом (РТМ**) для исключения иммунодефицитных состояний [21,78].

Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций – В

- Рекомендуется проводить Диаскин-тест для исключения туберкулезной инфекции- перед назначением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и далее 1 раз в 6 месяцев на фоне терапии [21;78]:

Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций – В

- Рекомендуется проведение лабораторное обследование в процессе лечения БПВП (базисные противовоспалительные препараты) и ГИБП (генно-инженерные биологические препараты) для мониторинга переносимости терапии всем пациентам с РА, которое включает:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза (АЛТ и АСТ), креатинин[21,78].

Уровень достоверности доказательств -II , уровень убедительности рекомендаций –В

- В начале лечения или при увеличении дозы метотрексата определение АЛТ/АСТ, креатинина, общий анализ крови рекомендуется проводить каждые 1–1,5 месяца до достижения стабильной дозы метотрексата, затем - каждые 3 месяца [21,78].

Уровень достоверности доказательств -II , уровень убедительности рекомендаций –В

- Рекомендуется определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) для оценки эффективности терапии не реже 1 раза в 3 месяца, при достижении стойкой ремиссии- 1 раз в 6 месяцев всем пациентам с РА [5,6].

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – А

- Рекомендуется определение С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом для оценки эффективности терапии не реже 1 раза в 3 месяца, при достижении стойкой ремиссии- 1 раз в 6 месяцев всем пациентам с РА [5,6]

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – А

Комментарии: *СОЭ и СРБ -являются компонентами индексов активности РА.*

2.4 Инструментальная диагностика

2.4.1 Инструментальная диагностика на этапе постановки диагноза

- Рекомендуется проводить обзорную рентгенографию кистей и стоп при первичном обследовании для верификации диагноза и установления стадии заболевания всем пациентам с РА [131, 134].

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций - D

Комментарии: Для РА характерно множественное и симметричное поражение мелких суставов кистей и стоп:

При остром начале и активном воспалении при РА околоуставной остеопороз и единичные кисты могут быть обнаружены в течение 1 месяца заболевания; множественные кисты, сужение суставных щелей и единичные эрозии через 3 до 6 месяцев от начала заболевания, особенно в отсутствии лечения БПВП

Ранние рентгенологические признаки артрита обнаруживаются: во 2-х и 3-х пястно-фаланговых суставах; 3-х проксимальных межфаланговых суставах; в суставах запястий; лучезапястных суставах; шиловидных отростках локтевых костей; 5-х плюснефаланговых суставах.

Типичными для РА являются симметричные рентгенологические изменения в пястно-фаланговых суставах, проксимальных межфаланговых суставах; в суставах запястий; плюснефаланговых суставах и 1-х межфаланговых суставах стоп

При более выраженных рентгенологических стадиях РА (3 и 4 стадии по Штейнброкери) изменения могут обнаруживаться в дистальных межфаланговых суставах кистей и проксимальных межфаланговых суставах стоп.

РА не начинается с поражения дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп; проксимальных межфаланговых суставов стоп

Костные анкилозы при РА выявляются только в межзапястных суставах; 2-5-х запястно-пястных суставах и, реже, в суставах предплюсны.

Костные анкилозы при РА не формируются в межфаланговых, пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставах кистей, в 1-х запястно-пястных суставах. Для РА характерно анкилозирование межзапястных, запястно-пястных суставов и, реже, суставов предплюсны.

- Рекомендуется проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) кистей пациентам с ранним РА или

недифференцированным артритом, у которых постановка диагноза затруднена по критериям ACR/EULAR 2010 г, для выявления «субклинического» синовита и эрозивных изменений [135,136].

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

Комментарии: *MPT- более чувствительный метод выявления артрита в дебюте РА, чем стандартная рентгенография суставов. Изменения, выявляемые с помощью MPT (синовит, теносиновит, отёк костного мозга и эрозии костной ткани), позволяют прогнозировать прогрессирование деструкции суставов.*

- Рекомендуется проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) мелких суставов кистей пациентам с ранним РА для выявления «субклинического» синовита, что позволяет судить о выраженности воспаления [12,13].

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

- Рекомендуется проводить рентгенография крупных суставов с целью выявления осложнений заболевания, определение показаний к ортопедическому лечению у пациентов с РА при подозрение на остеонекроз, септический артрит и др.[1].

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

- Рекомендуется проводить рентгенографию органов грудной клетки всем пациентам для исключения очаговых и инфильтративных изменений в легких, выявление ревматоидного поражения органов грудной клетки, обследования в отношении туберкулеза и других инфекционных процессов при первичном обследовании [1].

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

- Рекомендуется проводить компьютерную томографию легких (КТ) для выявления диффузного (интерстициальное) или очагового (ревматоидные узлы) поражения лёгких; для

дифференциальной диагностики РА с другими заболеваниями, протекающими с поражением суставов и легких [1].

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

2.4.2 Инструментальная диагностика на этапе подбора лекарственной терапии, мониторинга эффективности и безопасности лекарственной терапии

- Рекомендуется проводить обзорную рентгенографию кистей и стоп ежегодно для установления стадии заболевания, оценки прогрессирования деструкции суставов и оценки эффективности лечения всем пациентам с РА [131, 134].

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

Комментарии: Пациентам в поздней стадии РА, имеющим 3 и 4 стадии поражения суставов (по Штейнброкеру), частота рентгенологического исследования суставов определяется клиническими показаниями.

- Рекомендуется проводить УЗИ мелких суставов кистей пациентам с РА для выявления «субклинического» синовита, что позволяет судить о выраженности воспаления и позволяет оценить «глубину» ремиссии на фоне терапии ГИБТ и БПВТ 1 раз в 6 месяцев [12,13].

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

- Рекомендуется проводить рентгенография крупных суставов при РА с целью выявления осложнений заболевания и/или терапии, определение показаний к ортопедическому лечению у пациентов с РА при подозрении на остеонекроз, септический артрит и др.[1].

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

- Рекомендуется проводить рентгенографию органов грудной клетки всем пациентам для исключения очаговых и инфильтративных изменений в легких, выявление

ревматоидного поражения органов грудной клетки, обследования в отношении туберкулеза и других инфекционных процессов ежегодно [1].

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

Комментарии: Более частое проведение рентгенографии органов грудной клетки должно быть оправдано клинической ситуацией и/или схемой мониторинга безопасности ГИБП.

- Рекомендуется проводить компьютерную томографию легких (КТ) для выявления диффузного (интерстициального) или очагового (ревматоидные узлы) поражения лёгких у пациентов с РА при наличии клинических и/или рентгенологических признаков туберкулеза легких, интерстициального заболевания легких (ИЗЛ), которые могут повлиять на выбор терапии или увеличивать риск развития НР на фоне лечения [1].

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

- Рекомендуется проводить денситометрию с целью диагностики остеопороза у пациентов с РА любого возраста и пола, длительно (>3мес) принимающих системные глюкокортикоиды (ГК) [1].

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – A

- Для оценки состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта перед назначением НПВП рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) [1].

Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций – D

2.5.Иная диагностика

- Для оценки функциональных нарушений суставов в динамике рекомендуется

использовать опросник Health Assessment Questionnaire (HAQ) всем пациентам с РА [133] (*см. ПриложениеГ3*).

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций - D

- Рекомендуется консультация врача-кардиолога при наличии у пациента жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы для диагностики кардиоваскулярных заболеваний, назначения или коррекции уже проводимой кардиопротективной терапии, а также для пациентов с признаками сердечно-сосудистой недостаточности до назначения ГИБП [1].

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций - D

- Рекомендуется консультация врача-эндокринолога для диагностики заболеваний эндокринной системы, главным образом, сахарного диабета, что может повлиять на выбор терапии РА [1].

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций - D

- Рекомендуется консультация врача-гастроэнтеролога перед назначением НПВП, требуется оценка факторов риска НПВП-индуцированной гастропатии и необходимости в назначении гастропротективной терапии;

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций - D

- Рекомендуется консультация врача-фтизиатра – перед назначением ГИБП в случае подозрения на наличие латентной туберкулезной инфекции.

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций - D

3. Лечение

Целью лечения является достижение стойкой клинической ремиссии или (альтернативная цель) как минимум стойко низкой активности болезни, что обеспечивает стабилизацию функциональных возможностей пациента, сохранение качества жизни и трудоспособности.

Современная стратегия лечения РА строится по принципам «Лечения до достижения цели» (“ Treat to target”) и подразумевает активное назначение противовоспалительной терапии с момента установления диагноза, частый (как минимум каждые 3 мес. до достижения ремиссии, каждые 6 мес. после достижения ремиссии) и объективный (с применением количественных методов) контроль над состоянием пациента, изменение схемы лечения при отсутствии достаточного ответа на терапию вплоть до достижения целей лечения, после чего постоянное динамическое наблюдение [14-18].

- Рекомендуется проводить лечение пациентов с РА врачом-ревматологом на протяжении всей жизни пациента [1,2, 14-18,20].

Уровень достоверности доказательств - III, уровень убедительности рекомендаций – C

Комментарии: *Лечение пациентов с РА в виде исключения может проводить врач общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога. Основу лечения составляет медикаментозная противовоспалительная терапия. Лечение всеми противоревматическими препаратами может сопровождаться развитием НР, которые ухудшают течение болезни и требуют быстрого выявления и коррекции.*

Показания к госпитализации

1. высокая степень активности РА с выраженным болями в суставах и внесуставными проявлениями;
2. подбор и, при необходимости, - коррекция дозы БПВП;
3. решение вопроса о назначении ГИБП;
4. нетипичное течение раннего РА;

5. необходимость проведения курса комплексного лечения и реабилитации больным, имеющим затруднения при самостоятельном передвижении;
6. наличие показаний для локального введения ГК в область голеностопных суставов и стоп;
7. развитие тяжелой интеркуррентной инфекции, септического артрита или других тяжёлых осложнений болезни и/или лекарственной терапии (тяжелые гематологические и геморрагические осложнения, пневмонит, поражение ЖКТ, токсический гепатит) у пациента, получающего ГК, БПВП и ГИБП;
8. атлanto-аксиальный подвывих, сопровождающийся развитием неврологической симптоматики и миелопатии (в профильное нейрохирургическое отделение), разрыв сухожилия, сдавление нерва (в профильное травматологическое отделение).

3.1 Консервативное лечение

Основное место в лечении РА занимает медикаментозная терапия, при которой применяются следующие группы лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК) и базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [1,2,19]. (См. приложение Г4.)

- Рекомендуется при лечении всех пациентов с РА достигать ремиссии (или низкой активности) заболевания по DAS 28, SDAI, CDAI [14-18].

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций –А

Комментарии: У пациентов, находящихся в ремиссии (или имеющих низкую активность) функциональный статус, трудоспособность и прогноз заболевания (снижение риска преждевременной летальности) лучше, чем у пациентов, у которых сохраняется умеренная или высокая активность заболевания.

- ○ Оценку эффективности терапии всем пациентам с РА рекомендуется проводить с использованием стандартизованных индексов активности каждые 1 – 3

месяца до достижения состояния ремиссии (или низкой активности), а затем каждые 3- 6 месяцев [14-18].

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций –А

- ◦ Для оценки ремиссии рекомендуется использовать критерии ACR/EULAR (2011) [14-18].(см. Приложение Г2)

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций –А

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

- ◦ **Рекомендуется** проводить «пошаговую»(step-up) интенсификацию терапии. 1 шаг- монотерапия метотрексатом или комбинированная терапия метотрексатом и стандартными БПВП всем пациентам с РА при отсутствии противопоказаний [14-18, 20,38, 40, 45-52].

Уровень достоверности доказательств – Ia, уровень убедительности рекомендации - А.

- ◦ Назначение ГИБП рекомендуется пациентам с РА при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом или комбинированной терапии метотрексатом и стандартными БПВП [8,40].

Уровень достоверности доказательств – Ia, уровень убедительности рекомендации - А.

Комментарии: У пациентов с ранним РА «тройная» комбинированная терапия стандартными БПВП (главным образом метотрексата в комбинации с сульфасалазином и гидроксихлорохином) и монотерапия метотрексата в комбинации с ГК не отличается по эффективности (прогноз, поддержание ремиссии) от «индукционной терапии» метотрексата и ГИБП.

- НПВП пациентам с РА рекомендуется назначать для уменьшения болей в суставах, данные препараты оказывают удовлетворительный симптоматический (анальгетический) эффект [26-33].

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

Комментарии: Поскольку НПВП не влияют на активность воспаления, прогрессирование деструкции суставов и могут вызывать тяжелые НР со стороны желудочно-кишечного тракта, кардиоваскулярной системы и др., их применение должно быть ограничено. Выбор НПВП в большой степени определяется их безопасностью в отношении развития НР, чем эффективностью.

- Рекомендуется назначение БПВП всем пациентам с РА (включая пациентов с высокой вероятностью развития РА) как можно раньше, не позднее чем через 3–6 мес от момента появления симптомов поражения суставов [14-18,20,34-44].

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – A

- Рекомендуется назначение метотрексата пациентам с недифференцированным артритом НДА при высокой вероятности развития РА [20].

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

Комментарии: Необходимо информировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НР (см. Приложение Г5).

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

- ◦ Рекомендуется лечение метотрексатом начинать с дозы 10–15 мг/нед с быстрым увеличением дозы (по 2,5–5 мг каждые 2–4 нед) до 25–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости [46-49].

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

Комментарии: Увеличение дозы метотрексата возможно при отсутствии риска НР (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени, гематологические нарушения и др.).

- Лечение метотрексатом рекомендуется прекратить при превышении концентрацией АЛТ/АСТ верхней границы нормы

(ВГН) более чем в 3 раза. Возобновление приема метотрексата в более низкой дозе возможно после нормализации лабораторных показателей [46-49].

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

- При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ >3 ВГН рекомендуется скорректировать дозу метотрексата, а при сохранении уровня АСТ/АЛТ >3 верхней границы нормы после отмены метотрексата, следует провести соответствующие диагностические процедуры [46-49].

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

Комментарии: К факторам риска НР (в первую очередь «гепатотоксичности») относятся отсутствие приема фолиевой кислоты**, наличие сахарного диабета, ожирение, гиперлипидемия (гиперлипидемия, ожирение и сахарный диабет – факторы риска неалкогольного стеатоза печени), интеркуррентные инфекции, пожилой возраст, избыточное потребление алкоголя [46,49-51].

- ◦ Настоятельно не рекомендуется применение метотрексата у женщин, которые планируют беременность [53].

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

- Рекомендуется прием фолиевой кислоты (не менее 5 мг/неделя) на фоне лечения метотрексата для профилактики НР, которую следует назначать не ранее, чем через 24 ч после приема метотрексата[54].

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – A

- ◦ Рекомендуется при недостаточной эффективности или плохой переносимости таблетированной формы метотрексата до смены терапии БПВП и назначения ГИБП, перевести пациентов на подкожную форму препарата [45,47-52,54-73].

Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций – B

- Рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата у пациентов с «активным» РА (DAS28 $\geq$ 5.1), которым показано назначение высокой дозы метотрексата ($\geq$ 15 мг) [45,48,62,66].

Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций – В.

- ◦ Рекомендуется назначение комбинированной терапии метотрексатом и другими стандартными БПВП в сочетании с глюкокортикоидами (ГК) или без ГК у пациентов с активным РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза и резистентность к монотерапии метотрексатом (включая подкожную форму препарата) в максимально эффективной дозе в течение не менее 3-х месяцев [14-16,38,42]

Уровень достоверности доказательности - Ia, уровень убедительности рекомендаций - А

- Рекомендуется назначить лефлуномид (20 мг/день) или сульфасалазин (3-4 г/день) при наличии противопоказаний для назначения метотрексата или плохой переносимости препарата [74,75].

Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендаций - А

- ◦ Рекомендуется применение гидроксихлорохина только в качестве компонента комбинированной терапии с метотрексатом[14-18,75]

Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендации - В.

Комментарии: Сульфасалазин и гидроксихлорохин можно применять во время беременности [53]. В процессе лечения всеми БПВП необходимо контролировать показатели общего анализа крови, АСТ, АЛТ и креатинин [78] (см. приложение Г7).

- Рекомендуется проводить лечение ГК в комбинации с метотрексатом (или другими БПВП) при раннем РА у пациентов
- с высокой активностью заболевания в течение времени, необходимого для развития эффекта БПВП (bridge-терапия),

- коротким курсом до 3-6 месяцев при обострении заболевания в любой стадии РА [15-18,34,35,41,76-79].

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

- Рекомендуется отменить ГК как можно быстрее, желательно не позднее, чем через 6 месяцев от начала терапии, только врачами-ревматологами [15-18,34,35,41,76-79]

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

Комментарии: *Применение ГК в комбинации с метотрексатом при РА позволяет повысить эффективность терапии по сравнению с монотерапией метотрексата и улучшить переносимость терапии метотрексата.*

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

- «Bridging» терапия, включая «индукционную» терапию высокими дозами ГК. Более длительное применение ГК (до 2-х лет), которое позволяет реализовать структурно-модифицирующий эффект ГК – так называемая «long bridge» терапия. Длительное применение низких или очень низких (<5 мг/день) доз ГК, которые могут потенцировать эффективность терапии метотрексата и другими БПВП, а возможно и ГИБП.

- Рекомендуется профилактировать и устранять НР, которые развиваются на фоне приема ГК [71].

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

Комментарии: *Развитие остеопороза, резистентности к инсулину, инфекционных осложнений и кардиоваскулярных катастроф рассматривается как класс-специфические НР терапии ГК, но может быть следствием неконтролируемого «ревматоидного» воспаления. Пациенты с развитием НР должны быть направлены на консультацию и лечение к специалисту соответствующего профиля.*

- Рекомендуется проводить профилактику, а именно назначение препаратов кальция и витамина D и, при

необходимости, лечение с использованием антиостеопоротической терапии, глюкокортикоидного остеопороза у всех пациентов с РА, принимающих ГК в течение > 3-х месяцев в дозе > 5 мг/день [71,80].

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

- Рекомендуется назначать терапию ГИБП или тофацитинибом при недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности) или плохой переносимости метотрексата (включая подкожную форму препарата) или комбинированной терапии метотрексата и стандартными БПВП [15-18,38-40,81-87].

Уровень достоверности доказательств – Ia, уровень убедительности рекомендация - A.

Комментарии: До назначения ГИБП, метотрексат (включая подкожную форму метотрексата) или метотрексат в комбинации со стандартными БПВП (сульфасалазином или сульфасалазином и гидроксихлорохином) применяется в адекватных дозах в течение не менее 3 месяцев [15,38].

Развитие хотя бы «умеренного» эффекта (снижение индекса DAS28>1,2 балла от исходного по критериям EULAR) через 3 месяца терапии может являться основанием для продолжения терапии стандартными БПВП в течение следующих 3-х месяцев.

- Рекомендуется лечение ГИБП проводить в комбинации с метотрексатом для увеличения эффективности терапии [15-17,87].

Уровень достоверности доказательств – Ia, уровень убедительности рекомендация - A.

- Рекомендуется проведение монотерапии ГИБП, (в первую очередь тоцилизумабом) или тофацитинибом при наличии противопоказаний для назначения и плохой переносимости метотрексата (включая подкожную форму препарата) и других БПВП [88-91].

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

Комментарии: При наличии противопоказаний (или развития НР) для назначения тоцилизумаба и тофацитиниба, возможна монотерапия другими ГИБП (адалимумабом, этанерцептом, цертолизумабом пэгол или абатацептом), которые официально зарегистрированы для монотерапии РА[88,89].

- Рекомендуется при недостаточной эффективности «первого» ГИБП (отсутствие ремиссии через 6 месяцев терапии) назначать другой ГИБП [92-95].

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

Комментарии: Хотя у пациентов, резистентных к метотрексату (и/или другим стандартным БПВП) все ГИБП обладают сходной эффективностью и переносимостью, клинический опыт применения ингибиторов ФНО-α в качестве «первого» ГИБП значительно больше, чем ГИБП с другими механизмами действия, что необходимо учитывать при выборе терапии. Данные, касающиеся применения ингибиторов ФНО-α при неэффективности ГИБП с другими механизмами действия (ритуксимабом, тоцилизумабом и абатацепта) отсутствуют. Выбор пути введения ГИБП (в/в или п/к) зависит от предпочтения пациента и особенностей структуры ревматологической службы в регионе (доступность консультации ревматологов, развитие медсестринской помощи и центров терапии ГИБП).

- Рекомендуется назначить ГИБП с другими механизмами действия (абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб) или другого ингибитора ФНО или тофацитиниба, если в качестве «первого» ГИБП применялись ингибиторы ФНО-α[92-98].

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

- Рекомендуется назначение БПВП и ГИБП на фоне активной противовирусной терапии пациентам, являющимся носителями вируса гепатита В (анти-НВс, анти-НВs, отрицательные результаты НВsAg, нормальные печеночные пробы) [18].

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация – D

Комментарии: *Определенное предпочтение может быть дано этанерцепту и абатацепту.*

- Рекомендуется применять сульфасалазин и гидроксихлорохин, а не метотрексат и лефлуномид у пациентов с РА, являющихся носителями вируса гепатита С, не получающих противовирусную терапию [18].

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация – D

Комментарии: *Данные, касающиеся применения ГИБП у пациентов с РА, являющихся носителями вируса гепатита С, не получающих противовирусную терапию, противоречивы.*

- Не рекомендуется лечение БПВП (за исключением гидроксихлорохина и сульфасалазина) и ГИБП пациентам с РА, страдающим любыми злокачественными новообразованиями на время проведения химиотерапии и радиотерапии [18].

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация – D

Комментарии: *В последующем проводить лечение пациентов с РА, страдающими любыми злокачественными новообразованиями, при консультативной поддержке врача-онколога.*

- Рекомендуется прием БПВП у пациентов с РА с немеланомным раком кожи и солидными опухолями в анамнезе [18].

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация – D

- Рекомендуется прием ГИБП с осторожностью у пациентов с РА с немеланомным раком кожи и солидными опухолями в анамнезе [18].

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация – D

- Рекомендуется прием гидроксихлорохина, сульфасалазина, ритуксимаба у пациентов с РА, имеющих анамнестические данные о наличии лимфопролиферативных заболеваний [18].

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация – D

- Не рекомендуется лечение ингибиторами ФНО-а пациентов с РА, имеющих анамнестические данные о наличии лимфопролиферативных заболеваний [18].

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация – D

- Рекомендуется с осторожностью назначать другие БПВП и ГИБП пациентам с РА, имеющих анамнестические данные о наличии лимфопролиферативных заболеваний [18].

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация – D

Нежелательные реакции терапии ГИБП [99-106]

Хотя в целом лечение ГИБП характеризуется удовлетворительным профилем безопасности, на фоне их применения могут возникать разнообразные НР (нередко тяжелые), требующие тщательного мониторинга. Наиболее характерными НР, связанными с лечением ГИБП, являются СИР, реакции гиперчувствительности (анафилаксия) и тяжелые инфекции, включая реактивацию латентной туберкулезной инфекции, постинъекционные реакции при подкожном введении ГИБП (см. Приложение Г8 и приложение Г9) .

- Лечение ГИБП рекомендуется начинать не раньше, чем через 2 месяца после начала туберкулостатической профилактики латентной туберкулезной инфекцией [107].

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация – D

Комментарии: *Риск реактивации латентной туберкулезной инфекции на фоне лечения ГИБП [103,104]:*

- *высокий: инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаба пегол*

- *умеренный: этанерцепт, абатацепт, тоцилизумаб*

- *низкий: ритуксимаб*

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

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

Предварительные рекомендации по выбору ГИБП

- Рекомендуется назначать моноклональные антитела к ФНО-α (адалимумаб, голимумаб и цертолизумаба пегол) пациентам с РА, серонегативным по РФ/АЦБ (или с умеренным увеличением уровня антител), и имеющим сопутствующие заболевания или внесуставные проявления [85, 88, 94, 102, 103, 106].

Уровень достоверности доказательств – IIa, уровень убедительности рекомендация – C

Комментарии: *Сопутствующие заболевания, включая псориаз, воспалительные заболевания кишечника, увеит, которые являются зарегистрированными показаниями для назначения этих препаратов.*

- Не рекомендуется назначать *ингибиторы ФНО-α* пациентам с РА при аутоиммунных нарушениях, злокачественных новообразованиях, риске реактивации латентной туберкулезной инфекции, демиелинизирующих заболеваний ЦНС [88, 94, 102, 103, 106].

Уровень достоверности доказательств – IIa, уровень убедительности рекомендация – C

Комментарии: *Злокачественные новообразования в течение предшествующих 10 лет; противопоказания для туберкулолостатической терапии. Демиелинизирующие заболевания ЦНС - рассеянный склероз.*

- Рекомендуется назначать *этанерцепт* пациентам с РА, имеющим риск активации туберкулезной инфекции, женщинам, планирующим беременность, бессимптомным носителям вируса гепатита С [53, 88, 94, 102, 103].

Уровень достоверности доказательств – IIa, уровень убедительности рекомендация – C

Комментарии: Пациентам, являющимся бессимптомными носителями вируса гепатита С, терапию этанерцептом согласовывать с гастроэнтерологом.

- Рекомендуется назначать ГИБП с другим механизмом действия (абатацепт, ритуксимаб), а не ингибиторы ФНО-α, пациентам с РА, имеющим клинические и серологические признаки волчаночно-подобного синдрома, синдром Фелти, синдром Шегрена и ЗСН III-IV стадии (Американская ассоциация кардиологов) [85,88,96,102].

Уровень достоверности доказательств – IIa, уровень убедительности рекомендация – C

Комментарии: Признаки волчаночно-подобного синдрома: артрит, плеврит или перикардит, кожная сыпь, увеличение титров АНФ.

- Рекомендуется назначать ритуксимаб в качестве «первого» ГИБП пациентам с РА, высокопозитивным по РФ/АЦБ [109].

Уровень достоверности доказательств – IIa, уровень убедительности рекомендация – C

- Рекомендуется назначать ритуксимаб в качестве «первого» ГИБП пациентам с РА при криоглобулинемическом васкулите, связанном с носительством вируса гепатита С [88,102].

Уровень достоверности доказательств – IIa, уровень убедительности рекомендация – C

Комментарии: Высокий риск СИР (особенно при первом введении препарата), что диктует необходимость премедикации ГК (100 мг 6-МПРЕД в/в, за 60 мин до инфузии РТМ**), назначения парацетамола** (1 г) и антигистаминного препарата хлорфенамина (10 мг в/в). Для поддержания эффекта необходимо проведение повторных курсов ритуксимаба (возможно, в низких дозах – 500 мг x 2) не ранее, чем через 6 месяцев после предыдущего курса [108]. На фоне лечения ритуксимабом необходимо динамическое определение концентрации IgG в сыворотке, особенно при низком базальном уровне и у лиц пожилого возраста (старше 60 лет).

- Рекомендуется назначать абатацепт в качестве «первого» ГИБП пациентам с позитивным РА по РФ/АЦБ [109-112].

Уровень достоверности доказательств – Па, уровень убедительности рекомендация – С

Комментарии: Следует принимать во внимание, что на фоне терапии абатацептом более низкий риск инфекционных осложнений, реактивации латентной туберкулезной инфекции, обострения ИЗЛ и кардиоваскулярных осложнений, чем на фоне лечения ингибиторами ФНО- α .

- Рекомендуется назначать тоцилизумаб в качестве «первого» ГИБП пациентам с РА при наличии ярко выраженных конституциональных проявлениях РА и лабораторных нарушениях [102,103].

Уровень достоверности доказательств – Па, уровень убедительности рекомендация – С

Комментарии: Конституциональные проявления РА: боли во многих суставах, длительная утренняя скованность, слабость, похудание, бессонница, лихорадка и лабораторные нарушения (значительное увеличение концентрации СРБ >100 мг/л, гиперферритинемия, тяжелая анемия хронического воспаления, выявление ААамилоидоза).

Высокая эффективность монотерапии тоцилизумаба у пациентов, имеющих противопоказания или плохую переносимость метотрексата.

На фоне лечения тоцилизумабом необходим тщательный мониторинг абсолютного числа нейтрофилов, тромбоцитов, печеночных ферментов, липидного профиля (каждый месяц в течении первых 6 месяцев терапии)

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

Поскольку тоцилизумаб снижает выраженность клинических и лабораторных проявления, характерные для «острофазового» воспалительного ответа (лихорадка, увеличение СОЭ и СРБ), необходим тщательный мониторинг инфекционных осложнений, особенно при проведении неотложных оперативных вмешательств.

Тактика лечения после достижения ремиссии

- Рекомендуется постепенное тщательно контролируемое снижение («титрование») дозы или отмена ГИБП в случае достижения ремиссии (длительность не менее 6 месяцев на фоне терапии) после отмены ГК (или продолжения их приема в дозе < 5 мг/день)[113-115].

Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендация – A

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

Для поддержания ремиссии после снижения дозы (или отмены) ГИБП необходима адекватная терапия метотрексатом, включая применение подкожной формы препарата.

При развитии обострения заболевания на фоне уменьшения дозы (или отмены) ГИБП, повторное назначение тех же препаратов (или других ГИБП) в стандартной дозе приводит к быстрому подавлению активности воспаления у большинства пациентов.

При развернутом РФ/АЦЦП позитивном варианте РА отмена ГИБП как правило приводит к развитию обострения.

- Рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы или отмены стандартных БПВП (по согласованию с пациентом) при достижении длительной стойкой ремиссии (не менее 12 месяцев) после прекращения лечения ГИБП [15,16].

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация – D

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

3.2 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение рекомендуется проводить в специализированных травматолого-ортопедических отделениях. Показаниями к хирургическому лечению служат наличие резистентного к медикаментозной терапии синовита конкретных суставов, развитие их деформаций, стойкий

болевого синдром и нарушение функции. Основные виды хирургического лечения: артроскопическая и открытая синовэктомия, дебридмент, остеотомия, остеопластика, эндопротезирование суставов. Хирургическая коррекция улучшает функциональную способность пациентов в среднесрочной перспективе.

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

- Рекомендуется продолжить лечение метотрексатом пациентов с РА в периоперационном периоде [1].

Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация – В

Комментарии: *Отмена метотрексата в периоперационном периоде может вызвать обострение заболевания в послеоперационном периоде и тем самым ухудшить результаты оперативного лечения. Целесообразно временно прервать лечение метотрексатом у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.*

- Рекомендуется прервать терапию ГИБП перед оперативным лечением на время, зависящее от фармакокинетических особенностей лекарственного препарата [1].

Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация – В

Комментарии: *Сроки прекращения лечения основываются на периоде полувыведения препаратов- в 3-5 раз больше периода полужизни препарата, индивидуальных особенностей пациента, характера операции. Возобновить терапию следует при отсутствии данных о наличии инфекции и при удовлетворительном заживлении операционной раневой поверхности.*

- Рекомендуется продолжить терапию ГК в прежней дозе в периоперационном периоде [1].

Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация – В

- Рекомендуется назначение заместительной терапии в день оперативного вмешательства пациентам с РА [1].

Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендация – В

Комментарии: *Заместительная терапия: в/в инфузии гидрокортизона 25-100 мг или 6-МПРЕД– 5-30 мг в зависимости от тяжести операции.*

3.3 Иное лечение

Образовательные программы

- Рекомендуется проводить обучение пациентов с РА в разные периоды течения заболевания [20, 149].

Уровень достоверности доказательств – Iв, уровень убедительности рекомендация – В

Комментарии: *Образовательные программы, направленные на поддержание трудоспособности и функционального статуса, помогающие справиться с болью и снизить инвалидность являются дополнительным компонентом комплексного ведения РА. Пациента необходимо обеспечить информацией о характере заболевания (включая коморбидную патологию), принципах терапии и исходах, достоинствах и потенциальных недостатках терапии, физической активности в повседневной жизнедеятельности.*

Обучение стратегиям защиты суставов, энергосбережения и выполнению домашних силовых и увеличивающих диапазон движений упражнений должно применяться для поддержания функционального статуса пациентов. Образовательные программы повышают уровень знаний о РА, «самоэффективность», социальную адаптацию, возможность самоконтроля над заболеванием, приверженность к медикаментозной терапии, стратегиям защиты суставов, энергосбережения, использованию вспомогательного бытового адаптивного оборудования и ортезов, регулярным занятиям ЛФК, в том числе на ранней стадии заболевания. Образовательные программы должны обязательно акцентировать внимание на повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний при РА. Необходима поддержка со

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

4. Реабилитация

- Рекомендуется назначение лечебной физической культуры (ЛФК) сначала под руководством инструктора, затем дома с профессиональной поддержкой, которые могут сочетаться с силовыми упражнениями, комплексами для улучшения ловкости и моторики кистей всем пациентам с РА с момента установления диагноза [20, 146-148].

Уровень достоверности доказательств – Ia, уровень убедительности рекомендация –В

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

- Рекомендуется назначение эрготерапия (ЭТ) пациентам с РА при функциональных ограничениях [146-148].

Уровень достоверности доказательств – Ia, уровень убедительности рекомендация –В

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

- Рекомендуется использование ортопедических стелек и ортопедической обуви пациентам с деформацией суставов стопы[146-148].

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация-В

- Рекомендуется бальнеотерапия (БТ) пациентам с РА с низкой активностью заболевания для усиления положительного влияния на боль, функциональный статус и «самоэффективность»[145].

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

5. Профилактика

- Рекомендуется всем пациентам с РА регулярные физические упражнения, отказ от курения, поддержание нормальной массы тела, соблюдение гигиены полости рта, а так же избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.) [137-144].

Уровень достоверности доказательств - IIb, уровень убедительности рекомендаций – С.

Комментарии: Первичная профилактика не разработана. Курение, ожирение и пародонтит – факторы риска развития и прогрессирования РА, снижения эффективности лечения БПВП и ингибиторами ФНО- α , увеличения летальности, в том числе обусловленной сердечно-сосудистыми заболеваниями. Регулярная физическая активность улучшает функциональный статус и способствует сохранению трудоспособности пациентов.

Диспансерное наблюдение

- Рекомендуется всем пациентам с РА диспансерное наблюдение врача –ревматолога для мониторинга активности заболевания, эффективности и переносимости терапии, оценки прогрессирования деструкции суставов и коррекции терапии [5,6,7,21,31,78,131,134].

Уровень достоверности доказательств - Ia, уровень убедительности рекомендаций – А.

Комментарии: Эффективность терапии с использованием стандартизированных индексов следует оценивать до достижения ремиссии -не реже 1 раза в 3 месяца, при достижении стойкой ремиссии - 1 раз в 6 месяцев.

Общие рекомендации, касающиеся диспансеризации пациентов с РА, суммированы в приложении Г14.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Коморбидность

Характер сопутствующих (коморбидных) заболеваний имеет важнейшее значение для выбора тактики лечения с точки зрения, как эффективности, так и безопасности терапии. [116-119]. Высокая активность болезни ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярной патологии, а эффективная терапия, в первую очередь метотрексатом и ингибиторами ФНО-а, снижает риск кардиоваскулярной патологии [120-124]. Длительный прием ГК ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений и летальности [123].

Вакцинация

- Рекомендуется всем пациентам с РА сначала лечения БПВП и ГИБП вакцинация (инактивированные вакцины) против инфекции вирусом гриппа и пневмококковой инфекции [125,126].

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация – D

Комментарии: БПВП и ГИБП обладают способностью подавлять поствакцинальный иммунитет.

- Рекомендуется вакцинация против инфекции вирусом гепатита В в группах высокого риска (медицинские работники и др.) [125,126].

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация - D

- Рекомендуется вакцинация против инфекции вирусом опоясывающего герпеса (herpes zoster) пациентам с РА старше 60 лет [125,126].

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация - D

- Не рекомендуется /противопоказана/ вакцинация живыми вакцинами (корь, краснуха, паротит, полиомиелит, ротавирусы, желтая лихорадка и др.) пациентам с РА на фоне лечения ГИБП [125,126].

Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендации – A

- Рекомендуется вакцинация после отмены ГИБП: абатацепта (через 3 месяца), адалимумаба (через 3 месяца), этанерцепта (через 1 месяц), инфликсимаба (через 6 месяцев), ритуксимаба (через 12 месяцев), тоцилизумаба (через 3 месяца) [125,126]

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендации – D

Постановка диагноза

Диагноз РА следует стремиться поставить как можно раньше, желательно в течение первых 1-3 месяца от появления первых симптомов болезни [127-130].

- Рекомендуется при постановки диагноза учитывать Классификационные критерии РА ACR/EULAR, 2010 [7,131]. (см. *Приложение Г1.*)

Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендации – A

Комментарии: При поставке диагноза РА необходимо учитывать три основных фактора:

1. Выявить у пациента хотя бы один припухший сустав при клиническом обследовании.
2. Исключить другие заболевания, которые могут проявляться воспалением суставов.
3. Набрать не менее 6 баллов из 10 возможных по 4позициям, характеризующих поражение суставов и лабораторные нарушения, характерные для РА.

Основное значение имеет определение числа воспаленных суставов, которое учитывает, как припухлость, так и болезненность сустава, выявляемых при объективном исследовании.

- Оценка статуса пациента основывается на выделении 4 категорий суставов:

Суставы исключения:

- Не учитываются изменения дистальных межфаланговых суставов, первых

запястно-пястных суставов и первых плюснефаланговых суставов

Крупные суставы:

- Плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные

Мелкие суставы:

- Пястнофаланговые, проксимальные межфаланговые, 2-5 плюснефаланговые, межфаланговые суставы больших пальцев кистей, лучезапястные суставы

Другие суставы:

- Суставы, которые могут быть поражены при РА, но не включены ни в одну из

перечисленных выше групп (например, височно-нижнечелюстной, акромиально-

ключичный, грудинно-ключичный и др.)

Условно выделяют четыре категории пациентов, имеющих высокую вероятность развития РА, но которые не соответствуют критериям диагноза РА (ACR/EULAR, 2010) на момент первичного обследования:

1. Пациенты, у которых при рентгенологическом исследовании выявляются «типичные» для РА эрозии в мелких суставах кистей и/или стоп.
2. Пациенты с развернутым РА, которые ранее соответствовали классификационным критериям этого заболевания [132]
3. Пациенты с ранней стадией РА, которые на момент осмотра не полностью соответствуют классификационным критериям РА. В этом случае диагноза РА основывается на кумулятивной оценке клинико-лабораторных признаков РА, выявленных за весь период наблюдения.
4. Пациенты с НДА, характер поражения суставов у которых не соответствует критериям РА (или какой-либо другого

заболевания) в течение длительного времени. У этих пациентов необходимо учитывать наличие факторов риска развития РА, основными из которых являются обнаружение РФ и/или АЦБ.

Примеры формулировки клинических диагнозов:

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

6.1 Беременность и РА

Поскольку течение РА на фоне гестации и исходы последней в значительной степени определяются активностью болезни и проводимой терапией, беременность у больных РА должна быть планируемой.

Наступление беременности рекомендуется в период ремиссии или минимальной клинико-лабораторной активности заболевания, продолжающейся не менее 3-6 месяцев до предполагаемой даты зачатия при отсутствии симптомов функциональной недостаточности любого внутреннего органа или системы и на фоне минимальной лекарственной нагрузки.

Лекарственная терапия у больных с РА до и во время беременности:

- Рекомендуется непостоянный прием парацетамола с целью уменьшения болей в суставах в течении гестации из-за небольшого повышения риска бронхоспазма и астмы у детей при длительном лечении[53].

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

- Не рекомендуется регулярное использование парацетамола в течении 8-14 нед. беременности из-за отдельных сообщений риска крипторхизма у детей [53].

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

- Рекомендуется временно отменить перед зачатием НПВП у больных с проблемами фертильности (**уровень доказательности D**), так как неселективные и селективные НПВП могут блокировать или подавлять овуляцию. (**уровень доказательности A**) [53].

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

Комментарии: *Неселективные НПВП в I триместре беременности использовать с осторожностью.*

- Не рекомендуется прием селективных НПВП при беременности [53].

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

- Не рекомендуется прием всех НПВП с 32-й недели беременности[53].

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

- Рекомендуется прекращение лечения ацетилсалициловой кислотой за неделю до планируемого родоразрешения с применением эпидуральной анестезии; нет консенсуса о времени прекращения приема низких доз ацетилсалициловой кислоты (аспирин) в дозе <100мг/сут перед родами [53].

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

- Рекомендуются при необходимости контроля активности заболевания применять ГК в течение всей беременности [53].

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

Комментарии: ГК короткого действия (преднизолон, метилпреднизолон и др.) в низких и средних дозах (5-20мг/сут преднизолона) относительно безопасны, большей частью метаболизируются в плаценте, проникая в плодный кровоток в очень незначительном количестве, и не вызывают появление врожденных аномалий у плода.

Фторсодержащие ГК (бетаметазон и дексаметазон), являясь препаратами длительного действия, проникают через фетоплацентарный барьер почти в неизмененном виде.

Прием высоких/умеренных доз ГК ассоциируется с повышенным риском преэклампсии, гипертензии, гестационного СД, инфекций и преждевременного вскрытия плодного пузыря.

- Рекомендуются стрессовые дозы ГК при родах у пациенток, длительно получающих терапию ГК [53].

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

- Рекомендуются прием гидроксихлорохина у фертильных женщин с РА, планирующих беременность, при необходимости проведения у них терапии. Терапия может быть продолжена в течение всей беременности[53].

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

- Не рекомендуется прием метотрексата при беременности и должен назначаться женщинам детородного возраста только под прикрытием безопасной контрацепции[53].

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

- Рекомендуется отменить метотрексат за 3 месяца до зачатия [53].

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

- Рекомендуется принимать фолиевую кислоту (5мг/сут) до и во время беременности женщинам, получающим лечение метотрексатом в низкой дозе (<20мг/нед) в течение 3мес до зачатия [53].

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

- Рекомендуется немедленно отменить метотрексат в случае беременности, наступившей на фоне терапии низкими дозами препарата, продолжив прием фолиевой кислоты (5мг/сут), и оценить риск для плода [53].

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

- Рекомендуется прием сульфазалазина (в сочетании с фолиевой кислотой по 5мг/сут) в течение всей беременности у фертильных женщин, планирующих беременность, при необходимости проведения у них терапии[53].

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

Комментарии: Для предупреждения нейтропении у новорожденного материнская доза сульфазалазина должна быть не более 2г/сут.

- Не рекомендуется прием лефлуномида при беременности и должен назначаться женщинам детородного возраста под прикрытием безопасной контрацепции [53].

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

- Рекомендуется отменить лефлуномид при планировании беременности. Учитывая длительную (до 2 лет) циркуляцию активных метаболитов лефлуномида, для усиления его выведения проводят процедуру отмывания холестирамином с

последующим назначением альтернативного лекарственного средства, совместимого с беременностью [53].

Уровень достоверности доказательств –II , уровень убедительности рекомендация – В

- Рекомендуется немедленно отменить лефлуномид, если зачатие произошло на фоне терапии ЛЕФ, и назначить холестирамин [53].

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

Комментарии: После процедуры отмывания повышение врожденной патологии у младенцев не отмечено.

- Рекомендуется продолжить лечение этанерцептом или адалимумабом до конца II триместра беременности[53].

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

Комментарии. Если в связи с высокой активностью заболевания матери терапия этанерцептом или адалимумабом продолжалась и позднее указанных сроков беременности, то вакцинация ребенка живыми вакцинами должна быть отсрочена до его 7-месячного возраста.

- Рекомендуется терапия цертолизумаба пегол в течение всей беременности, поскольку данный препарат обладает наименьшей плацентарной передачей по сравнению с другими ингибиторами ФНО-а [53].

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

- Рекомендуется терапия голиумабом в I триместре беременности [53].

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

- Рекомендуется отменить ритуксимаб за 6 месяцев до зачатия[53].

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

- Рекомендуется отменить тоцилизумаб за 3 месяца до зачатия [53].

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

- Рекомендуется отменить абатацепт за 3 месяца до беременности[53].

Уровень достоверности доказательств –III , уровень убедительности рекомендация – С

Рекомендации, касающиеся терапии при планировании и во время беременности, так же в период лактации, суммированы в **приложение Г15.**

6.2 Критерии выписки пациентов из стационара

1. Уменьшение числа болезненных и припухших суставов на 20% и более % (улучшение этих показателей является обязательным);
2. Уменьшение активности заболевания по мнению пациента не менее, чем на 10 мм по ВАШ;
3. Уменьшение активности заболевания по мнению врача не менее, чем на 10 мм по ВАШ;
4. Уменьшение выраженности боли по мнению пациента не менее, чем на 10 мм по ВАШ;
5. Или Снижение индексов активности SDAI и CDAI на 7 и более баллов;
6. Или Достижение удовлетворительного эффекта по динамике индекса DAS28.

Общепризнанный метод оценки эффективности терапии РА основан на оценке исходного индекса DAS28 и динамики этого показателя на фоне терапии (критерии EULAR). **(см. приложение Г2).**

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнена консультация врачом-ревматологом	
2.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	
3.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (креатинин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, глюкоза, холестерин)	
4.	Выполнено исследование уровня ревматоидного фактора в крови (при установлении диагноза)	
5.	Выполнено определение антител к циклическому цитрулиновому пептиду в крови (при установлении диагноза)	
6.	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в крови	
7.	Выполнена оценка активности с использованием индекса DAS28	
8.	Выполнена рентгенография кистей и дистальных отделов стоп (при отсутствии проведения в последние 12 месяцев)	
9.	Проведена терапия лекарственными препаратами: антагонистом фолиевой кислоты из группы антиметаболитов и/или группы аминосалициловой кислоты и аналогичных лекарственных препаратов и/или группы аминохинолины и/или группы иммунодепрессанты и/или группы моноклональные антитела (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	

Уровень достоверности доказательств –II, уровень убедительности рекомендация - B

Критерии выписки пациентов из стационара

1. Уменьшение числа болезненных и припухших суставов на 20% и более % (улучшение этих показателей является обязательным);
2. Уменьшение активности заболевания по мнению пациента не менее, чем на 10 мм по ВАШ;
3. Уменьшение активности заболевания по мнению врача не менее, чем на 10 мм по ВАШ;

4. Уменьшение выраженности боли по мнению пациента не менее, чем на 10 мм по ВАШ;
5. Или Снижение индексов активности SDAI и CDAI на 7 и более баллов;
6. Или Достижение удовлетворительного эффекта по динамике индекса DAS28.

Общепризнанный метод оценки эффективности терапии РА основан на оценке исходного индекса DAS28 и динамики этого показателя на фоне терапии (критерии EULAR). **(см. приложение Г2).**

Список литературы

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008.С. 290–331
2. SmolenJS, AletahaD, McInnesIB. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
3. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13. DOI:10.14412/1995-4484-2008-529
4. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. Rheum Dis Clin North Amer 2009;35:745-57, vii-viii. doi: 10.1016/j.rdc.2009.10.001.
5. Machado P, Castrejon I, Katchamart W, Koevoets R, Kuriya B, Schoels M, Silva-Fernández L, Thevissen K, Vercoutere W, Villeneuve E, Aletaha D, Carmona L, Landewé R, van der Heijde D, Bijlsma JW, Bykerk V, Canhão H, Catrina AI, Durez P, Edwards CJ, Mjaavatten MD, Leeb BF, Losada B, Martín-Mola EM, Martinez-Osuna P, Montecucco C, Müller-Ladner U, Østergaard M, Sheane B, Xavier RM, Zochling J, Bombardier C. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):15-24. doi: 10.1136/ard.2010.130625MADAMA
6. Hua C, Daien CI, Combe B, Landewe R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. RMD Open 2017 Jan 5;3(1):e000406. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000406

7. Jilani AA, Mackworth-Young CG. The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Int J Rheumatol* 2015;2015:728610. doi: 10.1155/2015/728610
8. Taylor P, Gartemann J, Hsieh J et al. A systematic review of serum biomarkers anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor as tests for rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis* 2011;2011:815038.
9. Schoels M, Bombardier C, Aletaha D. Diagnostic and prognostic value of antibodies and soluble biomarkers in undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a systematic review. *J Rheumatol Suppl* 2011;87:20–5. doi:10.3899/jrheum.101070
10. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:797–808. doi:10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008
11. Aletaha D, Blüml S. Therapeutic implications of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2016 May 17;2(1):e000009. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000
12. Takase-Minegishi K, Horita N, Kobayashi K, Yoshimi R, Kirino Y, Ohno S, Kaneko T, Nakajima H, Wakefield RJ, Emery P. Diagnostic test accuracy of ultrasound for synovitis in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2017 Mar 3. doi: 10.1093/rheumatology/kex036
13. Szkudlarek M, Terslev L, Wakefield RJ, Backhaus M, Balint PV et al. Summary Findings of a Systematic Literature Review of the Ultrasound Assessment of Bone Erosions in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2016;43(1):12-21. doi: 10.3899/jrheum.141416
14. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–7
15. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with systemic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73:492–509.

16. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52:477–494.
17. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51:609–622.
18. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2016; 68: 1-26. Doi: 10.1002/art.39489.
19. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:3–5
20. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open* 2017 Jan 5;3(1):e000404. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000404
21. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, et al. Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63:53–7. doi:10.1002/acr.20304
22. Memel DS, Somerset M. General practitioner and specialist care: the perceptions of people with rheumatoid arthritis. *Prim Health Care Res Dev* 2003;4:29–37. doi:10.1191/1463423603pc120oa
23. Robinson PC, Taylor WJ. Time to treatment in rheumatoid arthritis: factors associated with time to treatment initiation and urgent triage assessment of general practitioner referrals. *J Clin Rheumatol* 2010;16:267–73. doi:10.1097/RHU.0b013e3181eeb499
24. Kyburz D, Gabay C, Michel BA, et al. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1106–10. doi:10.1093/rheumatology/keq424

25. Feldman DE, Bernatsky S, Houde M, et al. Early consultation with a rheumatologist for RA: does it reduce subsequent use of orthopaedic surgery? *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:452–9. doi:10.1093/rheumatology/kes231
26. НасоновЕ.Л., ЯхноН.Н., КаратеевА.Е., АлексееваЛ.И., БариновАН., БарулинаЕ., ДавыдовО.С., ДаниловА.Б., ЖуравлеваМ.В., ЗаводовскийБ.В., КопенкинС.С., КукушкинМ.Л., ПарфеновВ.А., СтраховМ.А., ТюринВ.П., ЧичасоваН.В., ЧорбинскаяС.А. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54:247-265. DOI:10.14412/1995-4484-2016-247-265
27. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; 12: 1–278.
28. van Walsem A, Pandhi S, Nixon RM, Guyot P, Karabis A, Moore RA. Relative benefit-risk comparing diclofenac to other traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis: a network meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 19;17:66. doi: 10.1186/s13075-015-0554-0
29. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002;325:619. doi: 10.1136/bmj.325.7365.619
30. Salvo F, Fourrier-Reglat A, Bazin F, Robinson P, Riera-Guardia N, Haag M, et al. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89:855–66. doi: 10.1038/clpt.2011.45
31. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769–79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.

32. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;(11):CD008872. doi: 10.1002/14651858.CD008872
33. Simon LS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and their benefits and harms: the challenge of interpreting meta-analyses and observational data sets when balanced data are not analyzed and reported. *Arthritis Res Ther*. 2015 21;17:130. doi: 10.1186/s13075-015-0650-1.
34. Gaujoux-Viala C, Mitrovic S, Barnetche T et al. Efficacy of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73:218.
35. Mitrovic S, Fardet L, Vatieer C et al. THU0142 Safety of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73:228 doi:10.1136/annrheumdis-2014-eular.5481
36. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD000957
37. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;4:CD008495
38. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed [online], (2016).
39. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Tanjong Ghogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD007848. doi: 10.1002/14651858.CD007848.pub2

40. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:516–28. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204577
41. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:510–5. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204588
42. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomilison G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systemic review and network meta-analysis. *BMJ* 2016;353:i1777. Doi:10.1136/bmj.i1777
43. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, van der Heijde D, Dougados M, Bijlsma J, Burmester G, Scholte M, van Vollenhoven R, Landewé R. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar 29.pii: annrheumdis-2016-210711. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210711
44. Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewé R, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1004–9. doi:10.1136/ard.2009.127225
45. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and rout of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systemic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1094-1099
46. Todoerti M, Maglione W, Bernero E, et al. Systematic review of 2008–2012 literature and update of recommendations for the use of methotrexate in rheumatic diseases, with a focus on rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2013;65(5):207–218

47. Molina JT, Garcia FJB, Alen JC, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration routes. *Rheumatol Clin* 2015;11:3-8
48. Tornero Molina J, Calvo Alen J, Ballina J, Belmonte MÁ, Blanco FJ. Recommendations for the use of parenteral methotrexate in rheumatic diseases. *Rheumatol Clin* 2017 Jan 9. pii: S1699-258X(16)30162-0. doi: 10.1016/j.reuma.2016.12.001
49. Katchamart W, Bourre-Tessier J, Donka T, Drouin J, Rohekar G, Bykerk VP. Canadian recommendations for use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 1422-1430 <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090978>
50. Mouterde G, Baillet A, Gaujoux-Viala C, A. Cantagrel A, Wendling D, Le Loet X. Optimizing methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2011; 78: 587-592
51. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно – практическая ревматология 2012;51 (приложение):1-24
52. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология 2014; 52: 8-26.
53. GötestamSkorpenC, HoeltzenbeinM, TincaniA, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75:795–810. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208840
54. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD000951
55. Hameed B, Jones H. Subcutaneous methotrexate is well tolerated and superior to oral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(4):e83–e84
56. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: current evidence regarding subcutaneous versus oral routes of administration. *Adv Ther*. 2016;33(3):369–378.

57. Branco JC, Barcelos A, de Araújo FP, et al. Utilization of subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients after failure or intolerance to oral methotrexate: a Multicenter Cohort Study. *Adv Ther.* 2016;33(1):46–57
58. Pichlmeier U, Heuer KU. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4):563–571
59. Yadlapati S, Efthimiou P. Inadequate response or intolerance to oral methotrexate: is it optimal to switch to subcutaneous methotrexate prior to considering therapy with biologics? *Rheumatol Int.* 2016;36(5):627–633
60. Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(6):656–662.
61. Kromann CB, Lage-Hansen PR, Koefoed M, Jemec GB. Does switching from oral to subcutaneous administration of methotrexate influence on patient reported gastro-intestinal adverse effects? *J Dermatolog Treat.* 2015;26(2):188–190.
62. Hazlewood GS, Thorne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1003–1008.
63. Scott DG, Claydon P, Ellis C. Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond to or tolerate oral methotrexate: the MENTOR study. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(6):470–476.
64. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1549–1551

65. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):73–81
66. Gottheil S, Thorne JC, Schieir O, et al. Early use of subcutaneous MTX monotherapy vs. MTX oral or combination therapy significantly delays time to initiating biologics in early RA. *Arthritis Rheumatol.* 2016 68(suppl 10)
67. Fitzpatrick R, Scott DG, Keary I. Cost-minimisation analysis of subcutaneous methotrexate versus biologic therapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have had an insufficient response or intolerance to oral methotrexate. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1605-1612 <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-013->
68. Borman P, Demir G, Kaygisiz F, Okumus M. Subcutaneous (sc) methotrexate (MTX) is better and well-tolerable than oral MTX in rheumatoid arthritis patients, switched from oral to sc administration due to gastrointestinal side effects. *Open Rheumatol J* 2014;8:18-19 <http://dx.doi.org/10.2174/1874312901408010018>
69. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, Zhang M, Drake J, Frampton C. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2011; 38: 2540-2547 <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.110481>
70. Striesow F, Brandt A. Preference, satisfaction and usability of subcutaneously administered methotrexate for rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: Results of a posmarketing surveillance study with a high-concentration formulation. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012; :3-9 <http://dx.doi.org/10.1177/1759720X11431004>
71. Muller-Ladner U, Rockwitz K, Brandt-Jurgens J, Haux R, Kastner P, Braun J. Tolerability and patient/physician satisfaction with subcutaneously administered methotrexate provided in two formulations of different drug concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J* 2010; 4: 15-22 <http://dx.doi.org/10.2174/1874312901004010015>

72. Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, et al. Are switches from oral to subcutaneous methotrexate or addition of ciclosporin to methotrexate useful steps in tight control treatment strategy for rheumatoid arthritis. Post hoc analysis of the CAMERA study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1849-52. doi: 10.1136/ard.2009.124065
73. Muller RB, von Kempis J, Haile SR, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45:28-34. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.0092015;
74. Palmowski Y, Buttgereit T, Dejaco C, Bijlsma JW, Matteson EL, Voshaar M, Boers M, Buttgereit F. The "official view" on glucocorticoids in rheumatoid arthritis. A systematic review of international guidelines and consensus statements. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Dec 28. doi: 10.1002/acr.23185
75. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptable low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: view points from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 952-957. Doi:10.1136/annrheumdis-2015-208916
76. Golicki D1, Newada M, Lis J, Pol K, Hermanowski T, Tłustochowicz M. Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Med Wewn* 2012;122(1-2):22-32.
77. Donahue KE1, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, Hansen RA, Morgan LC, Lohr KN. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008;148(2):124-34
78. Singh JA, Furst D, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 625-639.
79. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) – место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология* 2015;53:238-250

80. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J, Buchon D, Debiais F, Guggenbuhl P, Laroche M, Legrand E, Lespessailles E, Marcelli C, Weryha G, Thomas T; Bone Section of the French Society for Rheumatology (SFR) and Osteoporosis Research and Information Group (GRIO). 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine*. 2014 Dec;81(6):493-501.
81. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7(1):e30275. doi: 10.1371/journal.pone.0030275
82. Bergrath E, Gerber RA, Gruben D, Lukic T, Makin C, Wallenstein G. Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:8417249. doi: 10.1155/2017/8417249
83. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, et al. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1303–8. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200490
84. Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017 Mar 10. pii: annrheumdis-2016-210713. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210713
85. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, Hernandez-Alava M, Paisley S, Dickinson K, Scott D, Young A, Wailoo A. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016 Nov;20(35)

86. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, Maxwell LJ, Shah NP, Tugwell P, Wells GA. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 13;(5):CD012183. doi: 10.1002/14651858.CD012183
87. Jorgensen TS, Tarp S, Furst DE, et al. Added-value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Ann Rheum Dis* 2015; 74 (Suppl 2):239/ doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.3396
88. Choy E, Aletaha D, Behrens F, Finckh A, Gomez-Reino J, Gottenberg JE, Schuch F, Rubbert-Roth A. Monotherapy with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016 Aug 21. pii: kew271.
89. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, et al. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: a network meta-analysis *J Man Care Spec Pharm* 2015; 21: 409-423. DOI:10.18553/jmcp.2015.21.5.409
90. Jansen JP, Buckley F1, Dejonckheere F, Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs--a systematic review and network meta-analysis. *Healt Qual Life Ourcome* 2014 Jul 3;12:102. doi: 10.1186/1477-7525-12-102.
91. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Nov 17;11:CD012437.
92. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R et al. Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a

systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 10;3:CD012591. doi: 10.1002/14651858.CD012591.

93. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:266–71

94. Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:2252–61.

95. Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, et al. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor alpha inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1303–8.

96. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15:1–278.

97. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis* 2015 Jun;74(6):979-84. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203993

98. Gottenberg J, Brocq O, Perdriger A, et al. In the multicenter randomized controlled rotation or change trial, a non-TNF targeted therapy has a higher efficacy than a second anti-TNF at 3, 6 and 12 months [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(Suppl 10):Abstract 3110.

99. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs—a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 529-535. doi10.1136/annrheumdis-2013-204575.

100. Woodrick RS, Ruderman EM. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7, 639-652
101. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 612-627. Doi:10.1038/nrrheum.2014.123.
102. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013.
103. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017 Mar
104. Tarp S, Eric Furst D, Boers M, Luta G, Bliddal H, Tarp U, Heller Asmussen K, Brock B, Dossing A, Schjødt Jørgensen T, Thirstrup S, Christensen R. Risk of serious adverse effects of biological and targeted drugs in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Mar 1;56(3):417-425. doi: 10.1093/rheumatology/kew442.
105. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258–65.
106. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med*. 2014 Dec;127(12):1208-32. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.012.
107. Bredermeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2014; 66: 228-235 doi: 10.1002/acr.22116
108. Hochberg M, Janssen K, Broglio K, et al. Comparison of abatacept and other biologic DMARDs for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review and network meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 72(Suppl.4): 678.
109. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-

analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Aug;43(1):9-17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.11.007. Epub 2013

110. Alten R, Nüßlein HG, Mariette X, Galeazzi M, Lorenz HM, Cantagrel A, Chartier M, Poncet C, Rauch C, Le Bars M. Baseline autoantibodies preferentially impact abatacept efficacy in patients with rheumatoid arthritis who are biologic naïve: 6-month results from a real-world, international, prospective study *RMD Open*. 2017 Feb 13;3(1):e000345. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000345

111. Gottenberg JE, Courvoisier DS, Hernandez MV, Iannone F, Lie E, Canhão H, Pavelka K, Hetland ML, Turesson C, Mariette X, Finckh A. Brief Report: Association of Rheumatoid Factor and Anti-Citrullinated Protein Antibody Positivity With Better Effectiveness of Abatacept: Results From the Pan-European Registry Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jun;68(6):1346-52. doi: 10.1002/art.39595.

112. Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt ME, Connolly SE, Johnsen A, Zhu J, Maldonado MA, Patel S, Robinson WH. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr;75(4):709-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207942

113. Schett G, Emery P, Tanaka Y, et al. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis* 2016;10:1-10. Doi:10.1136/annrheumdis-2016-209201.

114. Verhoef LM, Tweehuysen L, Hulscher ME, Fautrel B, den Broeder AA. bDMARD Dose Reduction in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review with Systematic Literature Search. *Rheumatol Ther* 2017 Mar 2. doi: 10.1007/s40744-017-0055-5

115. Edwards CJ, Fautrel B, Schulze-Koops H, Huizinga TW, Kruger K. Dosing down with biologic therapies: a systematic review and clinicians' perspective. *Rheumatology (Oxford)* 2017 Feb 16. doi: 10.1093/rheumatology/kew464

116. Winthrop KL, Iseman M. Bedfellows: Mycobacteria and rheumatoid arthritis in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:524–531. doi: 10.1038/nrrheum.2013.82

117. Baillet A, Gossec L, Carmona L, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75:965–73. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209233
118. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. Evidence-based recommendations for the management of comorbidities in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: expert opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. *J Rheumatol* 2015;42:1767–80.
119. Richards JS, Dowell SM, Quinones ME, Kerr GS. How to use biologic agents in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid disease. *BMJ* 2015;17;351:h3658. doi: 10.1136/bmj.h3658.
120. Westlake S. L., Colebatch A. N., Baird J., et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology*. 2010;49(2):295–307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366
121. Westlake S. L., Colebatch A. N., Baird J., et al. Tumour necrosis factor antagonists and the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology*. 2011;50(3):518–531. doi: 10.1093/rheumatology/keq316
122. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, Mozaffarian D. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011 Nov 1;108(9):1362-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054.
123. Roubille C, Richer V, Startino T, et al. The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 480-489. Doi:10.1136/annrheumdis-2014-206624.
124. Barnabe C., Martin B.-J., Ghali W. A. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(4):522–529. doi: 10.1002/acr.20371

125. van Assen S., Agmon-Levin N., Elkayam O., et al: EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 414-422
126. Friedman MA, Winthrop KL. Vaccines and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Practical Implications for the Rheumatologist. 2017;43(1):1-13. doi: 10.1016/j.rdc.2016.09.003. Epub 2016 Oct 22.
127. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002;61:4 290-297 doi:10.1136/ard.61.4.290
128. Villeneuve E, Nam JL, Bell MJ et al. A systematic literature review of strategies promoting early referral and reducing delays in the diagnosis and management of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:13–22. doi:10.1136/annrheumdis-2011-201063
129. Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:34–45.
130. Combe B, Landewè R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210602
131. Aletaha D, Neogri T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569–81
132. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24.
133. Амирджанова В.Н. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Ревматоидный артрит и качество жизни: методология исследований, валидация инструментов, оценка эффективности терапии». Москва 2008г.

134. Van der Heijde D, van der Helm-van Mil AHM, Aletaha D, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *AnnRheumDis*. 2013;72:479-81. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202779
135. Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:804-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158
136. Mangnus L, Schoones JW, van der Helm-van Mil AHM. What is the prevalence of MRI-detected inflammation and erosions in small joints in the general population? A collation and analysis of published data. *RMD Open*. 2015;1:e000005. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000005
137. Heimans L, van den Broek M, le Cessie S, et al. Association of high body mass index with decreased treatment response to combination therapy in recent-onset rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res*. 2013;65:1235-42. doi: 10.1002/acr.21978
138. Sandberg MEC, Bengtsson C, Kä llberg H, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2029-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205094
139. Wevers-de Boer K, Visser K, Heimans L, et al. Extended report: remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1472-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200736
140. Mirpourian M, Salesi M, Abdolahi H, et al. The association of body mass index with disease activity and clinical response to combination therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2014;19:509-14.
141. Saevarsdottir S, Rezaei H, Geborek P, et al. Current smoking status is a strong predictor of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *AnnRheumDis*. 2015;74:1509-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204601-150
142. Saevarsdottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors:

observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum.* 2011;63:26-36. doi: 0.1002/art.27758

143. Rojas-Serrano J, Perez LL, Garcia CG, et al. Current smoking status is associated to a non-ACR 50 response in early rheumatoid arthritis. A cohort study. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1589-93. doi: 10.1007/s10067-011-1775-5

144. Wessels JAM, van der Kooij SM, le Cessie S, et al. A clinical pharmacogenetic model to predict the efficacy of methotrexate monotherapy in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1765-75. doi: 10.1002/art.22640

145. Ekelman BA, Hooker L, Davis A, et al. Occupational therapy interventions for adults with rheumatoid arthritis: an appraisal of the evidence. *Occup Ther Health Care.* 2014;28:347-61. doi: 10.3109/07380577.2014.919687

146. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, et al. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD006853. doi: 10.1002/14651858.CD006853.pub2

147. Manning VL, Hurley MV, Scott DL, et al. Education, self-management, and upper extremity exercise training in people with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res.* 2014;66:217-27. doi: 10.1002/acr.22102

148. Mathieux R, Marotte H, Battistini L, et al. Early occupational therapy programme increases hand grip strength at 3 months: results from a randomised, blind, controlled study in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:400-3. doi: 10.1136/ard.2008.094532

149. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:954-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206807

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. Насонов Евгений Львович – академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», внештатный специалист ревматолог МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.
2. Лиля Александр Михайлович – директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.
3. Мазуров Вадим Иванович - академик РАН, Президент ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России, заведующий НИЛ ревматологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург
4. Гордеев Андрей Викторович – руководитель лаборатории ранних артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.
5. Белов Борис Сергеевич – руководитель лаборатории изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, г. Москва.
6. Жиляев Евгений Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, Медцентр ЕМЦ, главный внештатный специалист ревматолог, г. Москва
7. Галушко Елена Андреевна – ведущий научный сотрудник лаборатории ранних артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, г. Москва.
8. Муравьев Юрий Владимирович - руководитель лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.
9. Сигидин Яков Александрович – ведущий научный сотрудник лаборатории мониторинга безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ Научно-исследовательский институт

ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, г. Москва.

10. Чичасова Наталья Владимировна – профессор кафедры ревматологии ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.
11. Демидова Наталья Викторовна- старший научный сотрудник лаборатории ранних артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», кандидат медицинских наук, г. Москва.
12. Кошелева Надежда Михайловна – старший научный сотрудник отдела системных ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

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

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

1. Приложение П. Уровни убедительности рекомендаций с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

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

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

Порядок обновления клинических рекомендаций

Рекомендации в предварительной версии рецензируются независимыми экспертами. Комментарии, полученные от экспертов, систематизируются и обсуждаются членами рабочей группы. Вносимые в результате этого изменения в рекомендации или причины отказа от внесения изменений регистрируются.

Приложение А3. Связанные документы

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

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

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Ревматоидный артрит



Приложение В. Информация для пациентов

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Диагностика

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

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

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

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

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

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

Медикаментозное лечение

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

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

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

В основе лечения РА лежит применение базисных противовоспалительных препаратов. К ним относят большое число разнообразных по химической структуре и фармакологическим свойствам лекарственных средств, таких как, метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин и т.д. Их объединяет способность в большей или меньшей степени и за счет различных механизмов подавлять воспаление и/или патологическую активацию системы иммунитета.

Наиболее активным из базисных противовоспалительных препаратов являются метотрексат, с которого обычно начинается терапия ревматоидного артрита. Генно-инженерные биологические препараты, как правило, добавляются к метотрексату при недостаточной эффективности.

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

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

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

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

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

зарегистрировано несколько генно-инженерных биологических препаратов: инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаб, абатацепт, тоцилизумаб, ритуксимаб. Генно-инженерные биологические препараты являются сильнодействующими, они применяются в виде подкожных инъекций или внутривенных вливаний. Совсем недавно появился новый препарат тофацитиниб, который назначается в виде таблеток, но по действию близок к генно-инженерным биологическим препаратам.

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

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

Нередко пациенты самостоятельно начинают принимать эти лекарства и считают, что они хорошо помогают. Однако надо иметь в виду, что НПВП не оказывают влияния на течение болезни (преимущественно симптоматический эффект) и могут вызывать язву желудка и желудочно-кишечные кровотечения, повышение артериального давления и др. Наибольший риск развития побочных эффектов от НПВП имеют пожилые пациенты, курящие, страдающие заболеваниями желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Поэтому для назначения НПВП также может быть необходима консультация врача.

Наблюдение за состоянием пациента и контроль безопасности лечения

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

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

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

Другая сторона контроля – оценка показателей, позволяющих обеспечить безопасность лечения. Схема контроля безопасности зависит от того, какие препараты назначены пациенту. Так, при приеме метотрексата или лефлуномида контролируют функцию печени, число кровяных клеток. При назначении генно-

инженерных биологических препаратов их внутривенное введение проводится в условиях специально оборудованного процедурного кабинета под наблюдением врача. Все генно-инженерные биологические препараты и тофацитиниб могут снижать сопротивляемость к инфекциям. Для пациентов, длительно принимающих НПВП, при необходимости должна проводиться гастроскопия.

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

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

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

Нефармакологические методы лечения

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

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

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

Рекомендуется достаточное количество овощей, несладких фруктов и ягод.

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

Настоятельно рекомендуется участие в школах для пациентов, страдающих ревматоидным артритом – это заметно повышает эффективность лечения.

Приложение Г.

Приложение Г1. Классификационные критерии РА (ACR/EULAR, 2010) [7, 131]

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

Приложение Г2. Активность болезни [4].

а) В качестве основного метода оценки активности воспаления при РА рекомендуется применять индекс DAS28 [4].

Формула для вычисления DAS28:

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

где ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов из следующих 28: плечевые, локтевые, лучезапястные, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, коленные, которые поражаются при РА в первую очередь и хорошо доступны для объективного исследования.

СОЭ – скорость оседания эритроцитов по методу Вестергрена,

ООСЗ – общая оценка пациентом состояния здоровья в мм по 100 миллиметровой визуальной аналоговой шкале

Активности воспаления при РА в зависимости от значений индекса DSD28

- Ремиссия – $DAS28 < 2.6$
- Низкая активность - $DAS28 > 2.6 < 3.1$
- Умеренная активность – $DAS28 > 3.1 < 5.1$
- Высокая активность – $DAS28 > 5.1$

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

Конечное значение DAS28	Уменьшение DAS28		
	> 1.2	$0.6 < 1.2$	< 0.6
< 3.2	Хороший эффект	Удовлетворительный эффект	Нет эффекта
$3.2-5.1$	Удовлетворительный эффект	Удовлетворительный эффект	Нет эффекта
> 5.1	Удовлетворительный эффект	Нет эффекта	Нет эффекта

б) Рекомендуется использование других методов определения активности, для которых доказана хорошая сопоставимость с DAS28:

- SDAI (Simplified Disease Activity Index) – упрощенный индекс активности болезни
- CDAI (Clinical Disease Activity Index) – клинический индекс активности болезни

Формула для вычисления SDAI:

$$SDAI = ЧПС + ЧБС + ООАВ + ООЗБ + СРБ$$

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

Активности воспаления при РА в зависимости от значений индекса SDAI [4]:

- Ремиссия ≤ 3.3
- Низкая активность 3,3-11

- Умеренная активность 11,1-26
- Высокая активность > 26

Оценка эффективности терапии по индексу SDAI:

- Удовлетворительный эффект - снижение SDAI на 7 баллов
- Хороший эффект - снижение SDAI на 17 баллов

Формула для вычисления CDAI:

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

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

Активности воспаления при РА в зависимости от значений индекса CDAI:

- Ремиссия: ≤ 2.8
- Низкая активность: 2.8 – 10
- Умеренная активность: 10 - 22
- Высокая активность: > 22

Оценка эффективности терапии по индексу CDAI:

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

Приложение Г3. Опросник HAQ для оценки функциональной способности в повседневной жизни у пациентов РА.[133]

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

Ф.И.О _____ Дата _____

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

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

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

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

_____ Трость (палка) _____ Специальные приспособления:

_____ Волкер* (крючки для застегивания пуговиц, для

_____ Костыли застежки- «молния», удлиненный рожек

_____ Инвалидная коляска для обуви и т.п)

_____ Специальная или с утолщенными ручками приспособления

_____ Специальные или с возвышенным сиденьем стулья

_____ Другие, укажите: _____

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

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

_____ Одевание и уход за собой _____ Прием пищи

_____ Вставание _____ Прогулки

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

Можете ли Вы?	Без затруднений (0)	С некоторыми трудностями (1)	С большими трудностями (2)	Не могу выполнить (3)	
V. Гигиена					
10. Полностью вымыться и вытереться?					
11. Принять ванну?					
12. Сесть и встать с унитаза?					
VI. Достижимый радиус действия					
13. Достать и опустить вниз предмет весом около 2 кг (например, пакет муки), находящийся выше уровня Вашей головы?					
14. Нагнуться, чтобы поднять с пола упавшую одежду?					
VII. Сила кистей					
15. Открыть дверь автомобиля?					
16. Открыть банку с навинчивающейся крышкой, если она предварительно уже была распечатана?					
17. Открывать и закрывать водопроводный кран?					
VIII. Прочие виды деятельности					

18. Ходить по магазинам, выполнять другие поручения?				
19. Садиться и выходить из машины?				
20. Выполнять работу по дому, например, пылесосить; или в саду, во дворе?				

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

_____ Приподнятое сиденье для унитаза _____ Поручни для облегчения залезания/

_____ Сиденье для принятия ванны /вылезания из ванны

_____ Захват для снятия крышек _____ Удлиняющие захваты для предметов

_____ ранее распечатанных банок _____ Удлиняющие приспособления в ванной

комнате

Другие: (укажите: _____)

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

_____ Гигиена _____ Сила костей и открывание предметов

_____ Достижимый радиус действий. _____ Прочие виды деятельности вне и по дому

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

На нарисованной ниже прямой отметьте то место, которое на Ваш взгляд соответствует силе испытываемой Вами боли, принимая во внимание, что крайняя левая точка соответствует отсутствию боли, а крайняя правая - очень сильной боли.

БОЛЬ ОТСУТСТВУЕТ БОЛЬ КРАЙНЕ СИЛЬНАЯ

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

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

*Общепринятая в России номенклатура противоревматических препаратов, эквивалентная Совещанием профильной комиссии Экспертного Совета МЗ РФ по специальности «Ревматология» протокол №12 от 21 марта 2016, г. Москва