МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Ревматоидный артрит

МКБ 10: **M05, M06**

Возрастная категория: **взрослые**

ID: **КР250**

Год утверждения:

Профессиональные ассоциации:

- **Ассоциация ревматологов России**

Главный внештатный специалист ревматолог Минздрава России

Е.Л. Насонов _____

Оглавление

Ключевые слова 4

Список сокращений 5

Термины и определения 8

1. Краткая информация 10

1.1 Определение 10

1.2 Этиология и патогенез 10

1.3 Эпидемиология 11

1.4 Кодирование по МКБ-10 12

1.5 Классификация 12

2. Диагностика 15

2.1 Жалобы и анамнез 15

2.2 Физикальное обследование 16

2.3 Лабораторная диагностика 22

2.3.1 Лабораторные обследования для постановки диагноза 22

2.3.2 Лабораторные обследования для оценки безопасности перед назначением терапии и на фоне лечения, оценки эффективности терапии 24

2.4 Инструментальная диагностика 26

2.5.Иная диагностика 29

3. Лечение 31

3.1 Консервативное лечение 32

3.3. Иное лечение 40

5. Профилактика и диспансерное наблюдение 42

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания 43

7. Организация медицинской помощи 45

Критерии качества медицинской помощи 48

Приложение В. Информация для пациентов 69

Приложение Г. 77

Приложение Г1. Классификационные критерии РА (ACR/EULAR, 2010) 77

[131] 77

Приложение Г2. Активность болезни [4]. 78

Приложение Г3. Опросник HAQ для оценки функциональной способности в повседневной жизни у пациентов РА.....79

Приложение Г4. Предварительная номенклатура базисных противовоспалительных препаратов*[19] 83

Приложение Г5. Нежелательные реакции, связанные с приемом метотрексата**. 84

Приложение Г6. Рекомендации по профилактике и лечению нежелательных реакций, связанных с приемом МТ** 84

Приложение Г7. Рекомендации по контролю общего анализа крови, АСТ, АЛТ и креатинина на фоне терапии стандартными БПВП [78].....85

Приложение Г8. Клинические проявления инфузионных реакций и гиперчувствительности (анафилаксия) на фоне лечения ГИБП.....85

Приложение Г9. Профилактика и лечение инфузионных и анафилактических реакций 86

Приложение Г10. Рекомендации по предотвращению и лечения НР, развивающихся на фоне лечения ГИБП.....87

Приложение Г11. Рекомендации по дополнительному обследованию пациентов до начала терапии ГИБП 88

Приложение Г12. Фармакотерапия РА в периоперационном периоде.....88

Приложение Г13. Коды АТХ и фармако-терапевтические группы сБПВП и ГИБП 88

Ключевые слова

ревматоидный артрит

диагностика

лечение

базисные противовоспалительные препараты

таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты

генно-инженерные биологические препараты

ингибиторы Янус киназ

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

БРЦ** - барицитиниб**

сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВГН – верхняя граница нормы

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВП – внесуставные проявления

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**

ИПЛ – интерстициальное поражение легких

и-ФНО-α – ингибиторы ФНОа

ЛЕФ** – лефлуномид**

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ЛФК – лечебная физкультура

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТ** - метотрексат**

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НЛР – нежелательные лекарственные реакции

ОБП – оценка боли пациентом

ООЗП – общая оценка заболевания пациентом

ПМФС – проксимальный межфаланговый сустав

ПМФ – пястнофаланговый сустав

ПЛФС – плюснефаланговый сустав

РА – ревматоидный артрит

РКИ – рандомизированные клинические исследования

РТМ**– ритуксимаб**

РФ – ревматоидный фактор

СРЛ** - сарилумаб**

СИР – стандартные инфузионные реакции

СКВ – системная красная волчанка

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ** - сульфасалазин**

ТФЦ** - тофацитиниб**

тсБПВП – таргетные синтетические БПВП

ТЦЗ**– тоцилизумаб**

ФНО – фактор некроза опухоли

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦТЗ-П** – 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 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: – число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), С-реактивный белок (СРБ, мг/%) и общая оценка заболевания пациентом (ООЗП, по ВАШ) меньше или равно 1 или CDAI меньше или равно 2,8 (критерии ACR/EULAR, 2011). По рекомендациям SDAI и CDAI предпочтительнее DAS28.

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

Противоревматические препараты – противовоспалительные препараты с различной структурой, фармакологическими характеристиками и механизмами действия, использующиеся 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 ингибицией активности циклооксигеназы - фермента, регулирующего синтез простагландинов.

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

Низкие дозы ГК - Низкие дозы ГК - менее **7,5** мг/день преднизолона (или эквивалентная доза другого ГК).

Средние дозы ГК - 7.5 - 30 мг/день преднизолона (или эквивалентная доза другого ГК).

Высокие дозы ГК - более 30 мг/день преднизолона (или эквивалентная доза другого ГК).

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

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – группа лекарственных средств биологического происхождения, в том числе моноклональные антитела (химерные, гуманизированные, полностью человеческие) и рекомбинантные белки (обычно включают Fc фрагмент 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 (НЛР) - 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, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды, коэффициент атерогенности.

Стандартные инфузионные реакции (СИР) – это НЛР, связанные с проведением инфузии лекарственного препарата.

Таргетные синтетические БПВП (тсБПВП) – это группа синтетических противовоспалительных лекарственных средств химического происхождения, по механизму действия специфически влияющих на функционирование конкретных внутриклеточных сигнальных путей, а также подавляющих воспаление и прогрессирование деструкции суставов.

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 HLADRB1 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. Обсуждается роль гормональных факторов, таких как продукция половых гормонов, поскольку эстрогены обладают иммуностимулирующим эффектом, в том числе в отношении В-клеточной активности, в то время как андрогены – иммуносупрессивным. Среди факторов внешней среды обсуждается роль бактериальной (стоматогенной) и вирусной инфекции, определенную роль отводят химическим веществам, стрессу, профессиональным вредностям. Наиболее достоверно установлено, что табакокурение является важным внешнесредовым фактором в развитии РА.

В качестве фактора, инициирующего аутоиммунные механизмы, предполагается роль избыточного цитруллинирования (замены нормальной аминокислоты аргинина на атипичную – цитруллин) белков, наблюдающегося в ответ на курение, гипоксию, инфекцию полости рта (пародонтит), под влиянием фермента *пептидил аргинин дезаминазы*. Цитруллинирование белков может запускать активацию иммунокомпетентных клеток (дендритных клеток, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов), связанную с нарушением толерантности к этим модифицированным белкам, обусловленная генетическими факторами (носительство HLA-DR4), приводящая к

дисбалансу между синтезом «провоспалительных» цитокинов – фактор некроза опухоли (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1, ИЛ-17 и антивоспалительных цитокинов (ИЛ-10, растворимого антагониста ИЛ-1, растворимых рецепторов ФНО-α, ИЛ-4). 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 воспаления, связанного с продукцией аутоантител (АЦБ, РФ).

1.3 Эпидемиология

РА является частым и одним из наиболее тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии. Распространённость РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2% [2]. По данным официальной статистики, в 2017 году в России зарегистрировано 301,2 тысячи пациентов с РА,, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования РА страдает около 0,61% от общей популяции [3, Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 г. Статистические материалы, часть IV, Москва.2018]. 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 внесуставных проявлений (ВП) и осложнений, связанных с системным иммуновоспалительным процессом - ревматоидный васкулит, интерстициальная болезнь легких, АА амилоидоз и др. [1,2].

1.4 Кодирование по МКБ-10

Серопозитивный ревматоидный артрит (М05)

М05.0 Синдром Фелти

М05.1 - Ревматоидная болезнь легкого (J99.0)

М05.2 - Ревматоидный васкулит

М05.3 - Ревматоидный артрит с вовлечением др. органов и систем

М05.8 - Другие серопозитивные ревматоидные артриты

М05.9 - Серопозитивный ревматоидный артрит неуточненный

Другие ревматоидные артриты (М06)

М06.0 - Серонегативный ревматоидный артрит

М06.1 - Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых

М06.2 - Ревматоидный бурсит

М06.3 - Ревматоидный узелок

М06.4 - Воспалительная полиартропатия

М06.8 - Другие уточненные ревматоидные артриты

М06.9 - Ревматоидный артрит неуточненный

1.5 Классификация

Клиническая классификация ревматоидного артрита (принята на заседании Пленума правления Общероссийской общественной организации «Ассоциации ревматологов России», 2007 г.) [Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология,2008,1: 5-16]

1. Основной диагноз:

- Ревматоидный артрит серопозитивный
- Ревматоидный артрит серонегативный
- Особые клинические формы ревматоидного артрита:
  - Синдром Фелти
  - Болезнь Стилла взрослых
- Ревматоидный артрит вероятный

Серопозитивность и серонегативность РА определяется в зависимости от обнаружения РФ и/или АЦБ, для определения которых необходимо использовать стандартизованные лабораторные методы.

2. Клиническая стадия:

- Очень ранняя стадия: длительность болезни <6 месяцев
- Ранняя стадия: длительность болезни 6 мес. - 1 год
- Развернутая стадия: длительность болезни > 1 года при наличии типичной симптоматики РА
- Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкции мелких (III-IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений

3. Активность болезни[4]:

- 0 = ремиссия (disease activity score - DAS28 < 2,6)
- 1 = низкая (DAS28 =2,6-3,2)
- 2 = средняя (DAS28= 3,3 - 5,1)
- 3 = высокая (DAS28 > 5,1)

Оценка активности воспаления (см. Приложение Г1.)

4. Внесуставные (системные) проявления:

- ревматоидные узелки
- кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-артериит)
- васкулиты других органов
- нейропатия (мононеврит, полинейропатия)
- плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной)
- синдром Шегрена
- поражение глаз (склерит, эписклерит)
- интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)

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):

1 стадия - околосуставной остеопороз

2 стадия – остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии

3 стадия – признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах

4 стадия – признаки предыдущей стадии + костный анкилоз

Развернутая характеристика рентгенологических стадий (определяется по рентгенограммам суставов кистей и стоп):

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

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

3 стадия. Умеренный (выраженный) околосуставной 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) околосуставной (распространённый) остеопороз. Множественные кистовидные просветления костной ткани. Сужение суставных щелей. Множественые 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:

- вторичный амилоидоз
- вторичный остеоартроз
- системный остеопороз
- атеросклеротическое поражение сосудов
- остеонекроз

- туннельные синдромы (синдром запястного канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов)
- подвывих атланто-аксиального сустава, в том числе с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

• При сборе анамнеза рекомендуется у всех пациентов с подозрением на РА уточнять продолжительность симптомов артрита, длительность утренней скованности, наличие суточного ритма боли в суставах, стойкость признаков поражения суставов [Ревматология: национальное руководство/под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 720 с.]

Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендаций - B

Комментарии: *Клинически выраженному поражению суставов может предшествовать продромальный период длительностью от нескольких недель до нескольких месяцев. В этот период пациента могут беспокоить повышенная утомляемость, похудание, артралгии, субфебрильная температура тела.*

- *Начало заболевания характеризуется разнообразием, условно выделяют следующие варианты дебюта РА:*

• *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 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, длящихся несколько часов или дней и заканчивающихся полным выздоровлением.

- *Рецидивирующий бурсит и теносиновит, особенно часто лучезапястных суставов.*
- *Острый полиартрит у пожилых: множественные поражения мелких и крупных суставов, выраженные боли, диффузный отёк и ограничение подвижности суставов. 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 наблюдают в пожилом возрасте. Напоминает ревматическую полимиалгию. Характерные клинические признаки РА развиваются позднее.*

- Наиболее ярким признаком воспаления суставов при РА является утренняя скованность, длительность которой обычно коррелирует с выраженностью синовита и составляет не менее 1 часа.

- 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 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*

2.2 Физикальное обследование

- При проведении физикального обследования суставов у всех пациентов с НДА или РА рекомендуется оценивать:
- Припухлость суставов и локальную гипертермию кожи
- Болезненность суставов при пальпации и движении
- Объем активных и пассивных движений в суставах
- Наличие деформаций суставов за счет пролиферации тканей, подвывихов и контрактур

Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендаций - B

Комментарии: *Характерным для РА считается симметричное полиартикулярное воспаление ПФС и ПМФС кистей, лучезапястных суставов. В ряде случаев поначалу превалирует поражение ПЛФС или крупных суставов.*

- Наиболее типичные проявление в дебюте заболевания:

- *Боль (при пальпации и движении) и припухлость (связана с выпотом в полость сустава) поражённых суставов$*
- *Усиление боли в суставах в ранние утренние часы;*
- *Положительный тест «поперечного сжатия» кисти;*
- *Ослабление силы сжатия кисти (пациенту трудно или невозможно сжать руку в кулак);*
- *Утренняя скованность в суставах ≥30 мин (длительность зависит от выраженности синовита);*
- *Атрофия межкостных (червеобразных) мышц (наблюдается своеобразное похудание тыла кисти).*

- *Наиболее характерные проявления в развёрнутой и финальной стадиях заболевания:*

- *Кисти: локтевая («ульнарная») девиация кисти с отклонением пальцев в сторону локтевой кости («плавник моржа»), обычно развивающаяся через 1–5 лет от начала болезни; поражение пальцев кистей по типу «бутоньерки» (сгибание в ПМФС и переразгибание дистальных межфаланговых суставов) или «шеи лебедя» (сгибательная контрактура ПФС, переразгибание ПМФС и сгибание дистальных межфаланговых суставов); деформация кисти по типу «лорнетки» (сложная сгибательная контрактура пальцев с множественными подвывихами); Z-образная деформация большого пальца (подвывих в межфаланговых суставах); анкилозы запястно-пястных суставов;*
- *Локтевые суставы: ограничение сгибания и разгибания с образованием контрактуры в положении полусгибания и полупронации;*
- *Коленные суставы: сгибательная/разгибательная или комбинированные варианты контрактуры, варусная или вальгусная деформация;*
- *Стопы: опускание переднего свода; подвывихи головок плюснефаланговых суставов с формированием молоткообразной деформации пальцев; латеральная девиация; деформация большого пальца (hallux valgus); появление «натоптышей» и некрозов кожи над суставами;*

- *Шейный отдел позвоночника: подвывихи в области атлантоаксиального сустава, изредка осложняющиеся компрессией спинного мозга или позвоночной артерии;*
- *Перстневидно-черпаловидный сустав: огрубение голоса, одышка, дисфагия, рецидивирующий бронхит;*
- *Височно-нижнечелюстной сустав: ограничение открывания рта;*
- *Связочный аппарат и синовиальные сумки: тендосиновит в области лучезапястного сустава и кисти; бурсит, чаще в области локтевого сустава; синовиальная киста на задней стороне коленного сустава (киста Бейкера).*

При проведении физикального обследования у всех пациентов с подозрением на РА и установленным диагнозом РА рекомендуется оценивать наличие и выраженность ВП [Ревматология: национальное руководство/под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 720 с.].

Уровень достоверности доказательств – II, уровень убедительности рекомендаций - B

Комментарий: *ВП встречаются почти у 50% больных РА [Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Matteson EL. Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2002;29:62-7.]*.

- К ВП РА относят: ревматоидные узелки, васкулит, плеврит, перикардит, нейропатию, поражение глаз, почек, синдром Шегрена, ИЗЛ.

- Развитие ВП считают фактором риска неблагоприятного прогноза в вязи с увеличением показателя смертности [Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Matteson EL. Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2002;29:62-7].

- Частота ВП не зависит от пола и возраста больных. В целом такие больные имеют высокий уровень РФ [Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, et al. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: Results of a case-control study. Ann Rheum Dis. 1996;55:190-2. doi: 10.1136/ard.55.3.190], *антиядерных антител [Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Системные проявления ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):76-80 [Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Systemic manifestations of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;51(1):76-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995- 4484-2013-1206]*,

-Антитела к АЦЦП также связаны с более выраженным поражением суставов и тяжелыми ВП [Turesson C, Jacobsson L, Sturfelt G, et al. Rheumatoid factor and antibodies to

cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2006;66:59-64. doi: 10.1136/ard.2006.054445 18. Rojas-Villarraga A, Diaz FJ, Calvo-Paramo E, et al. Familial disease, the HLA-DRB1 shared epitope and anti-CCP antibodies influence time at appearance of substantial joint damage in rheumatoid arthritis. J Autoimmun. 2009;32:64-9. doi: 10.1016/j.jaut.2008.11.004].

*- Генетически ВП связаны HLA-DR B1*04 [Rojas-Villarraga A, Diaz FJ, Calvo-Paramo E, et al. Familial disease, the HLA-DRB1 shared epitope and anti-CCP antibodies influence time at appearance of substantial joint damage in rheumatoid arthritis. J Autoimmun. 2009;32:64-9. doi: 10.1016/j.jaut.2008.11.004]*.

• *Ревматоидные узелки: характерными признаками являются плотная консистенция, безболезненность, отсутствие изменений кожи над ними и спаянности с подлежащими тканями, локализация в области локтей (наружная поверхность локтевого отростка), сухожилий кисти;*

• *Кожный ревматоидный васкулит. К факторам, предрасполагающим к развитию васкулита при РА, относятся мужской пол, высокие титры РФ, АЦЦП), антинейтрофильных цитоплазматических антител и наличие других внесуставных проявлений [Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ. Кожный васкулит у больных ревматоидным артритом. Научнопрактическая ревматология. 2014;52(1):91–98]*.

Выделяют следующие основные типы кожного васкулита:

- ***Дигитальный артериит. У** больных с этим типом васкулита наблюдается поражение ногтевых фаланг в виде инфарктов околоногтевого ложа; внешне инфаркты околоногтевого ложа напоминают след занозы и, как правило, они проходят бесследно или оставляют неглубокий рубец;*
- ***Некротизирующий васкулит.** Проявляется гангреной пальца и может привести к ампутации фаланг; язвенные изменения кожи и подлежащих мягких тканей локализуются в основном в нижней трети голени по передней поверхности, обычно глубокие, с некрозом тканей, трудно заживают при проведении неспецифической терапии; нередко сочетаются с другими кожными сосудистыми нарушениями: синдромом Рейно, ливедо, дигитальным артериитом и геморрагиями; у большинства больных наблюдается выраженная атрофия мышц и наличие множественных ревматоидных узлов, проявления полинейропатии;*
- ***Ладонные и подошвенные капилляриты.** Выявляются у пациентов с высокой активностью заболевания**,** сочетаются с лихорадкой, потерей массы тела, лимфаденопатией;*

- ***Геморрагический васкулит.*** *Характеризуется мелкими высыпаниями, диаметром от нескольких миллиметров до 1–2 см, выступающая над поверхностью кожи («пальпируемая пурпура»), иногда сочетающаяся с папулами и крапивницей; в области высыпаний отмечаются жжение, зуд или боль;*
- ***Сетчатое ливедо.*** *Характерна неравномерная синюшная окраска кожи за счет сетчатого или древовидного рисунка просвечивающих кровеносных сосудов.*

- *Сердечно-сосудистая система: перикардит, васкулит, гранулематозное поражение клапанов сердца (очень редко), раннее развитие атеросклероза.*
  - *Частота поражения перикарда колеблется от 15–35% (по данным ЭхоКГ) до 50% (при аутопсии). Клинически манифестный перикардит встречается лишь в 2–4% случаев, как правило, у молодых мужчин с лихорадкой, подкожными узелками, высокими титрами РФ, умеренной анемией и значительно ускоренной СОЭ. Взаимосвязь частоты развития перикардиальной патологии с длительностью РА не установлена. При РА описаны все виды перикардита (от сухого до констриктивного). У отдельных больных поражение перикарда может быть первым проявлением болезни [Белов Б. С. Перикардиты в практике ревматолога РМЖ. 2006,25:1810–1814];*
  - *При РА наблюдается высокая частота субклинического атеросклеротического поражения сосудов, составляющая 25–45% (увеличение толщины комплекса интима–медиа сонных артерий, кальциноз коронарных артерий). Сердечно-сосудистые осложнения, обусловленные атеросклерозом, при РА имеют особенности, характеризующиеся многососудистым поражением коронарных артерий, ранними рецидивами острого коронарного синдрома, увеличением летальности после первого инфаркта миокарда, высокой частотой «бессимптомного» инфаркта миокарда. Миокардит, патология микроциркуляторного русла и васкулит коронарных артерий – основные причины развития хронической сердечной недостаточности при РА. Для больных РА характерно малосимптомное течение хронической сердечной недостаточности, ее связь с артериальной гипертензией, курением, длительностью и системными проявлениями заболевания, а также маркерами воспаления [Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):122-128.]*
  - *Лёгкие: плеврит, интерстициальное заболевание лёгких (ИПЛ), облитерирующий бронхиолит, ревматоидные узелки в лёгких (синдром Каплана). Истинная частота поражения легких при РА достигает 50% [Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Поражение легких при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология, 2014;52(4):451–457, Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л.*

Интерстициальное поражение легких при ревматоидном артрите. Науч-практич ревматол 2012; 50(6): 63–69]

- ***Плеврит** – развивается более чем у 50% больных РА. Частота и характер плеврита коррелируют с активностью заболевания: сухой плеврит обычно возникает при умеренной, экссудативный – при высокой активности РА;*
- ***ИПЛ** – основное легочное проявление у больных РА. Большинство случаев ИПЛ при РА встречается у больных в возрасте от 50 до 60 лет. ИПЛ на фоне РА протекает чаще всего бессимптомно, прогрессирование ИПЛ сопровождается постепенным нарастанием одышки с затруднением вдоха. При аускультации легких отмечается ослабленное везикулярное дыхание, на фоне которого в конце фазы вдоха преимущественно в нижних отделах выслушивается крепитация;*
- *Ревматоидные узелки в легких. Могут быть одиночными или множественными. Обычно ассоциируются с высоким титром РФ и располагаются не только в легких, но и в других участках тела. Размеры ревматоидных узелков могут изменяться в зависимости от активности РА, они могут трансформироваться в полости, подвергаться распаду, вскрываясь в дренирующий бронх или в полость плевры, вызывая развитие пневмоторакса или гидроторакса, иногда являясь причиной легочных кровотечений. Синдром Каплана - к особенностям относят сочетание множественных и обычно крупных (>1 см в диаметре) ревматоидных узелков в легких с пневмокониозом.*

- *Нервная система: компрессионная нейропатия, симметричная сенсорно-моторная нейропатия, множественный мононеврит (васкулит), шейный миелит.*
- *Глаза: сухой кератоконъюнктивит, эписклерит, склерит, склеромаляция, периферическая язвенная кератопатия.*
- *Почки: васкулит, нефрит (редко).*
- *Синдром Шегрена: ксеростомия, ксерофтальмия. При физикальном осмотре необходимо обращать внимание на гиперемию краев век, инъекцию конъюнктивы, скопление отделяемого в виде комочков в углах глаз; увеличение околоушных и/или поднижнечелюстных слюнных желез; отсутствие свободной слюны, сухость языка, наличие множественного пришеечного кариеса.*

- Особые клинические формы

- ***Синдром Фелти** - особая клиническая форма длительно протекающего серопозитивного РА. Симптомокомплекс включает стойкую гранулоцитопению*

(<2000/мм^3), спленомегалию, гепатомегалию, тяжёлое поражение суставов, внесуставные проявления (васкулит, нейропатия, лёгочный фиброз, синдром Шёгрена), гиперпигментацию кожи нижних конечностей, сопровождается высоким риском инфекционных осложнений. Развивается только у 1% больных серопозитивным РА, как правило, спустя 10 лет от начала заболевания. Заболевание чаще встречается у женщин (соотношение женщин и мужчин 3:1) старше 40–50 лет.

- ***Болезнь Стилла взрослых*** *- заболевание, характеризующееся рецидивирующей фебрильной лихорадкой, артритом, нейтрофильным лейкоцитозом, макулопапулёзной сыпью, высокой лабораторной активностью, серонегативностью по РФ и АЦЦП.*

• У всех больных РА или подозрением на это заболевание **рекомендуется проводить** общетерапевтический осмотр, для выявления патологии кожи, желудочно-кишечного тракта, легких, сердечно-сосудистой, мочевыделительной и эндокринной систем [Ревматология: национальное руководство/под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 720 с.]

Уровень убедительности рекомендаций – IV, уровень достоверности доказательств – D

2.3 Лабораторная диагностика

2.3.1 Лабораторные обследования для постановки диагноза

• Всем пациентам с НДА и подозрением на РА рекомендуется определение в крови уровня IgM РФ и АЦЦП [5-11]

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

Комментарий: *Положительные результаты определения IgM РФ в сыворотке крови служат диагностическим критерием РА.*

- *Выявление IgM РФ в высоких титрах служит для прогнозирования быстропрогрессирующего деструктивного поражения суставов и развития внесуставных проявлений при РА.*

- *Определение АЦЦП имеет важное значение для диагностики раннего РА, серонегативного (по РФ) РА, дифференциальной диагностики РА с другими заболеваниями, прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов и риска кардиоваскулярных осложнений.*

- *Комбинированное определение АЦЦП и РФ является оптимальным для прогнозирования характера течения РА в группе пациентов с ранним синовитом.*

- *Диагностическая и клиническая значимость определения РФ и АЦБ ассоциируется с высоким уровнем этих аутоантител.*

• Всем пациентам с НДА и подозрением на РА рекомендуется определение СОЭ и количественным методом уровня СРБ для проведения дифференциальной диагностики с невоспалительными заболеваниями суставов [Ревматология: национальное руководство/под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 720 с.].

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – A

Комментарии: *СОЭ – высокочувствительный, но неспецифичный и нестабильный маркер системного воспаления.*

- *Факторами повышения СОЭ являются анемия, гиперхолестеринемия, беременность, воспаление, женский пол, пожилой возраст;*

- *Факторами уменьшения СОЭ - серповидноклеточная анемия, сфероцитоз, акантоцитоз, полицитемия, лейкоцитоз, микроцитоз, гипофибриногенемия, гипербилирубинемия, застойная сердечная недостаточность, кахексия;*

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

- *Определение СРБ используется дифференциальной диагностики РА и системной красной волчанки (СКВ).*

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

- *Повышение СОЭ и концентрации СРБ отражает локальный и системный воспалительный процесс при РА. Эти показатели, входят в число классификационных критерием РА (ACR/EULAR, 2010).*

- *СОЭ и СРБ, являются компонентами индексов активности РА.*

• Всем пациентам с моноартритом и подозрением на РА в качестве дополнительного метода обследования рекомендуется исследование синовиальной жидкости с целью дифференциальной диагностики РА с микрокристаллическими или септическими артритами [Ревматология: национальное руководство/под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 720 с.]

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

Комментарии: *Для пациентов с РА характерно снижение вязкости синовиальной жидкости, рыхлые муциновые сгустки, зернистый осадок, цитоз (3,0-75,0х10^9/л),*

преобладание полиморфно-ядерных нейтрофилов (до 85%), повышение уровня общего белка (30-60 мг/л), увеличение уровня глюкозы (1,0-2,0 ммоль/л), уровня СРБ и РФ.

• Всем пациентам с РА и подозрением на синдром Шегрена рекомендуется определение в крови уровня АНФ, антител к Ro/SS-A La/SS-B [Ревматология: национальное руководство/под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 720 с.]

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

Комментарии: *Определение антител к Ro/SS-A и La/SS-B целесообразно для диагностики первичного или вторичного синдрома Шегрена: антитела к Ro/SS-A обнаруживают в сыворотке 40-80% пациентов с синдромом Шегрена, Антитела к La/SS-B – у 40-50% .*

- Антитела к Ro/SS-A и La/SS-B, положительный АНФ (титр 1:160 и более) являются критериями диагностики синдрома Шегрена.

2.3.2 Лабораторные обследования для оценки безопасности перед назначением терапии и на фоне лечения, оценки эффективности терапии

Перед назначением противоревматических препаратов у всех пациентов с РА, наряду с оценкой активности воспалительного процесса и характера ВП, важно выявлять потенциальные факторы риска НЛР или осложнений фармакотерапии. К ним относятся маркеры (или факторы риска) хронических инфекций (туберкулез, инфекции вирусом гепатита В и С, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и др.); сердечно-сосудистых заболеваний; нарушение функции почек, прием алкоголя, статус вакцинации, планирование беременности; вираж туберкулиновой пробы Манту.

• Для выявления противопоказаний, потенциальных факторов риска развития НЛР перед назначением противоревматической терапии (все группы препаратов) всем пациентам с РА **рекомендуется** проводить лабораторное обследование в следующем объеме:

- общий (клинический) анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови с определением следующих показателей: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), креатинин, глюкоза;
- клиренс креатинина;
- определение в крови маркеров вирусов гепатита В и С;
- определение маркеров ВИЧ.

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

- Женщинам фертильного возраста с РА перед назначением противоревматической терапии рекомендуется проводить тест на беременность

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

- Перед назначением препаратов группы ингибиторы ИЛ-6 и группы ингибиторы Янус-киназ рекомендуется определять липидный профиль (холестерин, ЛПВП, ЛПНП,, триглицериды, коэффициент атерогенности) в связи с повышением уровня холестерина и ЛПНП на фоне терапии.

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

- Перед назначением препаратов группы ингибиторов ФНО-α рекомендуется определить антинуклеарный фактор (АНФ) для оценки риска аутоиммунных НЛР.

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

- Перед назначением препарата ритуксимаб (РТМ**) рекомендуется определять концентрацию иммуноглобулина (Ig)G для оценки риска иммунодефицитных НЛР.

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

- В процессе лечения НПВП, сБПВП, ГИБП и тсБПВП для мониторинга переносимости и безопасности терапии всем пациентам с РА **рекомендуется** проводить лабораторное обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови: печеночные ферменты (АСТ и АЛТ), креатинин, глюкоза не реже 1 раза в 3 мес.

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

- В процессе лечения всем пациентам, получающим ГК рекомендуется контролировать уровень глюкозы крови и липидов не реже 1 раза в 6 мес.

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

- В процессе лечения ССЗ при подозрении на развитие лекарственной волчанки всем пациентам рекомендуется определять уровень АНФ**.**

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – A

• Рекомендуется определение СОЭ и количественным методом уровня СРБ для оценки эффективности терапии не реже 1 раза в 3 месяца до достижения ремиссии РА. После достижения ремиссии/низкого уровня активности РА - 1 раз в 6 месяцев [5,6].

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – A

2.4 Инструментальная диагностика

Рентгенографическое исследование суставов используется для:

- *выявления ранних структурных повреждений суставов, которые позволяют уточнить диагноз в случаях, когда классификационные критерии не позволяют поставить достоверный диагноз РА;*
- *характеристики РА на поздней стадии болезни, когда активность воспалительного процесса может быть низкой и преобладают признаки деструкции и анкилоза суставов;*
- *определения характера прогрессирования деструкции суставов для оценки прогноза;*
- *оценки эффективности терапии БПВП, ГИБП и тсБПВП;*
- *характеристики повреждений суставов перед ортопедическим и хирургическим лечением и ортезированием.*

• Рентгенографию кистей и стоп рекомендуется проводить исходно при установлении диагноза и далее всем пациентам с развернутой стадией РА каждые 12 месяцев с целью оценки прогрессирования деструкции суставов

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

• Рентгенографию суставов и стоп пациентам с поздней стадией РА рекомендуется назначать при наличии клинических показаний .

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 (подозрение на септический артрит, подготовка к оперативному вмешательству и др.);

- Для РА характерно множественное и симметричное поражение мелких суставов кистей и стоп;

- При остром начале и активном воспалении при РА околосуставной остеопороз и единичные кисты могут быть обнаружены в течение 1 месяца заболевания;

множественные кисты, сужение суставных щелей и единичные эрозии через 3 до 6 месяцев от начала заболевания, особенно в отсутствии лечения БПВП;

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

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

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

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

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

- Костные анкилозы при РА не формируются в межфаланговых, пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставах кистей, в 1-х запястно-пястных суставах.

- Характерных для РА рентгенологических изменений в других суставах верхних и нижних конечностей, в суставах осевого скелета не наблюдают.

Особенности рентгенологических изменений в суставах при РА в пожилом возрасте

- Околосуставной остеопороз может быть проявлением постменопаузального остеопороза;

- Могут обнаруживаться признаки остеоартроза (сужение суставных щелей, кисты) в дистальных межфаланговых суставах кистей, крупных суставах, реже в ПФС.

- При несоответствии классификационным критериям для подтверждения диагноза РА необходимо выявить эрозии в типичных для РА суставах (запястья, ПЛФС, ПФС)

- Рентгенография крупных суставов при РА в качестве рутинного метода не рекомендуется и проводится только при наличии особых показаний (подозрение на остеонекроз, септический артрит, перелом, новообразования).

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций - D

- Рентгенографию органов грудной клетки рекомендуется проводить всем пациентам для выявления ревматоидного поражения органов дыхания и сопутствующих поражений

лёгких (например, туберкулёз, ИЗЛ и др.) при первичном обследовании и затем ежегодно (более частое проведение должно быть оправдано клинической ситуацией).

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

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

- Рекомендуется проводить компьютерную томографию легких (КТ) для выявления диффузного (интерстициальное) или очагового (ревматоидные узлы) поражение лёгких; для дифференциальной диагностики РА с другими заболеваниями, протекающими с поражением суставов и легких (саркоидоз, злокачественные новообразования и др.); для диагностики сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на выбор терапии или увеличивать риск НЛР на фоне лечения (туберкулез легких, интерстициальное заболевание легких – ИЗЛ и др.) .

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций - D

- МРТ кистей рекомендуется использовать как дополнительный метод выявления синовита у пациентов с ранним РА [Е.Ю. Погожева. Значение магнитно-резонансной томографии для оценки активности раннего ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2009; 1: 24-29]

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

Комментарии: *МРТ является более чувствительным методом выявления синовита в дебюте РА, чем стандартная рентгенография суставов;*

- МРТ признаки артрита неспецифичны;

- Сходные с РА МРТ изменения могут присутствовать при других воспалительных заболеваниях суставов и выявляться у лиц, не страдающих заболеваниями суставов;

- Изменения, выявляемые с помощью МРТ (синовит, теносиновит, остеит и эрозии костной ткани), позволяют прогнозировать прогрессирование деструкции суставов;

- Показатели МРТ (в особенности счет синовита) могут являться дополнительными и независимыми признаками воспалительной активности РА на ранней стадии болезни.

- МРТ суставов рекомендуется использовать для ранней диагностики остеонекроза.

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций - D

- УЗИ суставов кистей и стоп с использованием энергетического доплера рекомендуется назначать как дополнительный метод мониторинга активности заболевания и эффективности проводимой терапии у пациентов с РА [12,13].

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – А

Комментарии: *Серая шкала отражает утолщение синовиальной оболочки, наличие выпота в суставе, нарушение контура суставной поверхности (соответствует эрозии), изменения в околосуставных тканях (теносиновит)*;

- *Энергетический доплер непосредственно визуализирует кровоток в воспаленной синовиальной оболочке;*

- *УЗ используется как инструмент для мониторинга активности болезни при РА. При этом выраженность синовиальной гипертрофии ≥ 2 по серой шкале и васкуляризации ≥ 1 по энергетическому доплеру может быть признаком воспалительной активности заболевания;*

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

- *Оценка энергетического доплера уже в начале терапии позволяет прогнозировать персистирующее течение синовита вне зависимости от вариантов терапии и длительности заболевания. Сохраняющаяся активность по данным УЗ ассоциируется с обострением заболевания при снижении дозы или отмене ГИБП;*

- *В настоящее время недостаточно данных, чтобы считать УЗИ более надежным методом оценки выраженности воспаления, чем тщательное клиническое исследование суставов.*

- Применение МРТ и УЗИ суставов дает важные дополнительные данные для диагностики и оценки активности РА, однако оценка результатов этих методов недостаточно стандартизирована и в настоящее время **не рекомендуется** для подтверждения диагноза или выбора терапевтической тактики.

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

2.5.Иная диагностика

- ЭГДС рекомендуется выполнять всем пациентам с РА, получающим НПВП (не реже 1 раза в год), наличии анемии с целью исключения эрозивно-язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки .

Уровень достоверности доказательств -IV уровень убедительности рекомендаций D

- ЭКГ рекомендуется проводить всем пациентам с РА не реже 1 раза в год.

Уровень достоверности доказательств -IV уровень убедительности рекомендаций D

• ЭхоКГ рекомендуется проводить пациентам с РА при подозрении на перикардит и миокардит, поражения сердца, связанных с атеросклерозом.

Уровень достоверности доказательств -IV уровень убедительности рекомендаций D

• Рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия) рекомендуется всем пациентам с РА при наличии следующих показаний:

- возраст старше 50 лет для женщин и 60 лет для мужчин;
- высокая активность заболевания (стойкое увеличение СРБ более 20 мг/л);
- рентгенологическая стадия III-IV по Штейнброкеру или значение индекса HAQ более 1,25;
- масса тела менее 60 кг;
- прием ГК.

Уровень достоверности доказательств -IV уровень убедительности рекомендаций D

• Консультации перечисленных ниже специалистов рекомендуются для диагностики сопутствующих заболеваний, которые могут оказать влияние на диагностику и выбор терапии РА:

- кардиолог – для диагностики кардиоваскулярных заболеваний при наличии у пациента жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, назначения или коррекции уже проводимой кардиопротективной терапии, а также для пациентов с признаками сердечно-сосудистой недостаточности до назначения ГИБП;
- эндокринолог – для диагностики заболеваний эндокринной системы, главным образом, сахарного диабета, что может повлиять на выбор терапии РА;
- гастроэнтеролог/эндоскопист – при назначении НПВП для оценки состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта показана ЭГДС, требуется оценка факторов риска НПВП-индуцированной гастропатии и необходимости в назначении гастропротективной терапии;
- фтизиатр – при назначении ГИБП в случае подозрения на наличие латентной туберкулезной инфекции;
- окулист – для диагностики поражения глаз на фоне РА, НЯ лекарственной терапии и , динамического наблюдения с целью выработки совместных решений по дальнейшему лечению пациента;
- стоматолог – для диагностики ксеростомии, поражения слюнных желез и , динамического наблюдения с целью выработки совместных решений по дальнейшему лечению пациента;

- ортопед – всем пациентам с РА, имеющим показания к хирургическому лечению (значительное нарушение функций тазобедренных, коленных суставов, суставов кистей и сто и др.) или ортезированию;

- акушер-гинеколог – всем пациенткам с РА планирующим беременность или беременным с целью выработки совместных решений по дальнейшему лечению.

Уровень убедительности рекомендаций – D (уровень достоверности доказательств – НГ)

3. Лечение

• Основная цель терапии РА – достижение ремиссии или низкой активности (альтернативная цель) заболевания.

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – A

Комментарии: *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,* с*нижение риска коморбидных заболеваний;*

- 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;

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

• Для оценки ремиссии рекомендуется использовать критерии ACR/EULAR (2011) (см. Приложение Г2) [Felson D., Smolen J.,Wells G. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials.Arthr Rheum 2011;63:573–86].

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

Комментарии: *Ремиссией считается состояние, при котором ЧБС ≤1, ЧПС ≤1, уровень СРБ ≤1 мг/дл, общая оценка состояния здоровья больным ≤10 мм по ВАШ или значение SDAI ≤3,3.*

• Лечение РА рекомендуется проводить с момента установления диагноза, основу его составляет рациональное применение терапии, включающей сБПВП, ГИБП, тсБПВП, НПВП, ГК [1,2].

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

Комментарии: *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];*

- В основу современной стратегии лечения РА положены два основных принципа: 1) ранняя агрессивная терапия и 2) тщательный контроль ответа на нее;

- Раннее начало терапии сБПВП ассоциируется с более благоприятными исходами [van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. Ann Rheum Dis. 2014 May;73(5):861–70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203130. Epub 2013 Apr 9.];

- *Тщательный контроль с использованием заранее определенных целей, которых врач стремится достигнуть, и объективных комплексных методов оценки состояния пациента превосходят по эффективности тактику, при которой пациент сам решает когда ему нужно приходить к врачу* [Knevel R, Schoels M, Huizinga TW, et al. Current evidence for a strategic approach to the management of rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010Jun;69(6):987–94. doi: 10.1136/ard.2009.126748. Epub 2010 May 6.];

- *Основное место в лечении РА занимает медикаментозная терапия, при которой применяются следующие группы лекарственных средств: НПВП, ГК сБПВП [1,2,19], ГИБП и тсБПВП (с**м. приложение Г4);***

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

3.1 Консервативное лечение

- Для уменьшения болей в суставах рекомендуется применять НПВП, которые оказывают удовлетворительный симптоматический (анальгетический) эффект [26-33]

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

Комментарии: *Несмотря на значительное уменьшение боли и скованности на фоне лечения НПВП, они не влияют на прогрессирование рентгенологических изменений;*

- Практически все НПВП могут уменьшать боль при назначении в дозах, значительно меньших, чем те, что требуются для подавления воспаления;

• **Не рекомендуется** одновременное использование 2-х и более НПВП, т.к. это увеличивает риск развития НЛР .

Уровень убедительности рекомендаций – D (уровень достоверности доказательств – НГ)

• При умеренной вероятности развития осложнений со стороны ЖКТ **рекомендуется** использовать селективные НПВП (с-НПВП) без дополнительной профилактики или неселективные НПВП (н-НПВП) на фоне медикаментозной профилактики НР (ингибиторы протонной помпы (ИПП)).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – II)

• При высокой вероятности развития НР со стороны ЖКТ – **рекомендуется** применение с-НПВП обязательно в сочетании с ИПП.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – II)

• **Не рекомендуется** назначать НПВП пациентам с РА и очень высоким риском ЖКТ осложнений.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – II)

• **Не рекомендуется** назначать НПВП пациентам с РА и очень высоким риском кардиоваскулярных осложнений (индекс SCORE ≥5%).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – II)

• При умеренном риске кардиоваскулярных осложнений (SCORE 1–4%) **рекомендуется** назначать напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (≤1200 мг/сут).

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – II)

• При низком риске развития осложнений (отсутствие факторов риска со стороны ЖКТ и SCORE=0) пациентам с РА рекомендуется назначать любые НПВП.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – II)

• Рекомендуется назначать сБПВП всем пациентам с РА (включая пациентов с высокой вероятностью развития РА) с момента установления диагноза [14-18,20,34-44].

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций – А

- МТ** – препарат первой линии, рекомендуется всем пациентам с диагнозом РА [14-18,20,45-52].

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

- МТ** рекомендуется пациентам с НДА при высокой вероятности развития РА [20].

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

Комментарии: *Рекомендуется информировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НЛР* ***(см. Приложение Г5).***

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

- *МТ рекомендуется назначать индивидуализировано.*

- При отсутствии риска НЛР (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени, гематологические нарушения и др.) лечение МТ** рекомендуется 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 – А.

Комментарии: *Лечение МТ** следует прервать при превышении концентрацией АЛТ/АСТ выше верхней границы нормы (ВГН) более чем в 3 раза и возобновить лечение в более низкой дозе после нормализации лабораторных показателей;*

- *При стойком увеличении уровня АСТ/АЛТ>3 ВГН следует скорректировать дозу МТ**;*

- *При сохранении увеличения уровня АСТ/АЛТ>3 ВГН после отмены МТ**, следует провести соответствующие диагностические процедуры;*

- *К факторам риска НЛР (в первую очередь «гепатотоксичности») МТ** 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].*

- Не рекомендуется применение МТ** у беременных или планирующих беременность женщин [53].

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

- На фоне лечения МТ** рекомендуется прием фолиевой кислоты** (не менее 5 мг/неделя), которую следует назначать не ранее, чем через 24 ч после перорального приема или парентерального введения МТ** [54].

Уровень достоверности доказательств - I, уровень убедительности рекомендаций - A

- При недостаточной эффективности или плохой переносимости таблетированной формы МТ** до смены терапии сБПВП и назначения ГИБП или тсБПВП, рекомендуется перевести пациентов на подкожную форму препарата [45,47-52,54-73]

Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций - B

- У пациентов с «активным» РА (DAS28≥5.1), которым показано назначение высокой дозы МТ** (≥15 мг) рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата [45,48,62,66].

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

Комментарии: *В настоящее время можно считать доказанным, что оптимальным в плане соотношения биодоступности и удобства применения при длительном лечении РА является подкожная форма МТ**. Она существенно превосходит пероральные формы МТ** по фармакокинетическим параметрам при применении в дозе >15 мг/нед;*

*- при повышении дозы МТ** >15 мг/нед при пероральном назначении фактического увеличения концентрации препарата в крови не происходит, в то время как при подкожном введении наблюдается ее существенный рост вплоть до дозы 25–30 мг/нед [8].*

- Комбинированная терапия МТ** с ГХ**, МТ** с ССЗ**, МТ** с ССЗ** и ГХ** рекомендуется пациентам с РА не имеющим факторов неблагоприятного прогноза (высокий уровень РФ и АЦЦП, высокая активность болезни, раннего появления эрозий в суставах), недостаточно ответившим на монотерапию МТ** в максимально **переносимой** дозе.

Уровень достоверности доказательности - Ia, уровень убедительности рекомендаций - A

- При наличии противопоказаний для назначения МТ** или плохой переносимости препарата рекомендуется назначить ЛЕФ** (20 мг/день) или ССЗ** (2-3 г/день) [14,18,41,76,77].

Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендаций - A

- Применение ГХ** рекомендуется только в качестве компонента комбинированной терапии с МТ** [14,18]

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

Комментарий: *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 сБПВП в течение следующих 3-х месяцев;

*- ССЗ** и ГХ** можно применять во время беременности [53].*

- Назначение и последующую терапию ГК при РА рекомендуется проводить только врачами-ревматологами [74,75,79].

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

- При РА лечение ГК следует проводить в комбинации с МТ** (или другими сБПВП) в течение времени, необходимого для развития эффекта сБПВП (bridge-терапия), и коротким курсом при обострении заболевания в любой стадии РА [15-18,34,35,41,79].

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

Комментарии:

- ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позднее, чем через 6 месяцев от начала терапии).

*- Применение ГК в комбинации с МТ** при РА позволяет повысить эффективность терапии по сравнению с монотерапией МТ** и улучшить переносимость терапии МТ**.*

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

- Рекомендуется проводить профилактику (препараты кальция и витамина D) и, при необходимости, лечение (антиостеопоретическая терапия) глюкокортикоидного остеопороза у всех пациентов РА, принимающих ГК (> 3-х месяцев, в дозе > 5 мг/день), [80]

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

- Пациентам с РА рекомендуется проведение локальной инъекционной терапии (внутрисуставное или периартикулярное введение глюкокортикоидов) в период отработки терапии, при обострении артрита на фоне эффективного в целом базисного противовоспалительного лечения, в тех случаях, когда проведение адекватной терапии сБПВП не представляется возможным .

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

Комментарии: Внутрисуставное введение ГК -основной вид локальной инъекционной терапии;

- Внутрисуставное введение ГК заменять системное гормональное лечение или используется в сочетании с ним;

- Локальное введение лекарственных препаратов позволяет увеличить интенсивность воздействия на очаг воспаления, снизить потребность в системном леченииГК, уменьшить частоту побочных реакцийсистемной терапии ГК;

- Повторное введение ГК в один и тот же сустав рекомендуется проводить не чаще, чем 3-4 раза в год.

Комментарии: Количество инъекций в разные суставы четко не регламентировано;
- Если инъекции выполняются достаточно часто и регулярно, то лечение по своему характеру приближается к системной гормональной терапии.

- Не рекомендуется проведение локальной инъекционной терапии пациентам с РА при наличии риска инфицирования сустава, выраженной деструкции и деформации сустава, наличии сопутствующего инфекционного заболевания, плохой переносимости препарата, используемого для локальной терапии.

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

- При отсутствии противопоказаний пациентам с РА при высокой активности заболевания и наличии внесуставных проявлений рекомендуется проведение пульс-терапии ГК**.**

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

  Комментарии: Пульс-терапия или одномоментное введение мегадоз ГКС обеспечивает быстрое и сильное торможение воспалительных и иммунопатологических реакций, характерное для стероидных гормонов.

  - пульс-терапия не вызывает в отличие от регулярной гормонотерапии стойких побочных эффектов, не формирует гормонозависимости и не подавляет функции коры надпочечников.

- При отсутствии противопоказаний терапию ГИБП или тсБПВП (ингибиторы Янус киназ) рекомендуется назначать при недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности) или плохой переносимости МТ** (включая подкожную форму препарата) или комбинированной терапии МТ** с сБПВП [15-18,38-40,81-87,135].

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

Комментарии: *Алгоритм применения, клинических проявлений инфузионных реакций и их профилактики на фоне лечения ГИБП представлены в* ***приложении Б.2, Г8 и приложение Г9;***

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

*- До назначения ГИБП, МТ** (включая подкожную форму) в монотерапии или комбинации со стандартными сБПВП должен применяться в адекватных дозах в течение не менее 3 месяцев [15,38]*

- Лечение ГИБП или тсБПВП рекомендуется проводить в комбинации с МТ** с целью увеличения эффективности терапии [15-17,87,135]

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

- При наличии противопоказания для назначения и плохой переносимости МТ** (включая подкожную форму препарата) и других сБПВП, рекомендуется проведение монотерапии ГИБП (в первую очередь ингибиторы ИЛ-6) или тсБПВП (ингибиторы Янус киназ) [88-92]

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

Комментарий. *При наличии противопоказаний (или развития НЛР) для назначения ингибиторов ИЛ-6 или тсБПВП, возможна монотерапия другими ГИБП, которые официально зарегистрированы для монотерапии РА[88,89].*

- При отсутствии улучшения через 3 месяца или не достижении ремиссии/низкой активности (в зависимости от выбранной цели терапии) через 6 месяцев от начала терапии ГИБП рекомендуется «переключить» (switch) пациента на лечением ГИБП с другим механизмом действия или тсБПВП [92-98,135].

Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендация - A

- Всем пациентам с РА и латентной туберкулезной инфекцией перед назначением ГИБП и тсБПВП рекомендуется проводить профилактическое туберкулостатическое лечения изониазидом или рифампицином [100,116].

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

Комментарий. *Риск реактивации латентной туберкулезной инфекции на фоне лечения ГИБП и тсБПВП [103,104]:*

- высокий: инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаба пегол

- умеренный: этанерцепт, абатацепт, тоцилизумаб и сарилумаб

- низкий: ритуксимаб и тсБПВП

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

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

- В случае достижения ремиссии (длительность не менее 12 месяцев на фоне терапии), после отмены ГК (или продолжения их приема в дозе ≤ 5 мг/день), рекомендуется постепенное тщательно контролируемое снижение («титрование») дозы или отмена ГИБП.

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 МТ**, включая применение подкожной формы препарата*

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

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

- При достижении длительной стойкой ремиссии (не менее 12 месяцев) после прекращения лечения ГИБП рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы сБПВП (по согласованию с пациентом) [15,16].

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация – D

Комментарий. *У пациентов с развернутым РА отмена стандартных БПВП, как правило, приводит к обострению заболевания и в большинстве случаев не рекомендуется. [15,16]*

3.1.2 Рекомендации по применению биоаналогов ГИБП при РА [133,134]

- Выбор оригинального препарата или его биоаналога для лечения конкретного пациента **рекомендуется** проводить с учетом :

— мнения высококвалифицированного врача-ревматолога;

— основополагающих принципов доказательной медицины (доказанная терапевтическая эффективность и безопасность биоаналога), т.к. эффективность и безопасность биоаналогов при разных заболеваниях может отличаться от соответствующих показателей оригинальных ГИБП;

—— Оригинальный ГИБП не может автоматически заменяться на его биоаналог. Замена препаратов может осуществляться только на основе консенсуса лечащего врача и пациента

Уровень убедительности рекомендаций – D (уровень достоверности доказательств – II)

3.2. Хирургическое лечение[136,137].

- Эндопротезирование или артродез суставов **рекомендуется** при наличии выраженных структурных изменений, сопровождающихся стойкой болью и нарушениями функции суставов.

Уровень убедительности рекомендаций – D (уровень достоверности доказательств – II)

- Пациентам с РА рекомендуется проведение лечебной артроскопии при наличии стойкого синовита сустава и отсутствии эффекта от консервативной терапии.

Уровень убедительности рекомендаций – D (уровень достоверности доказательств – II)

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

3.3. Иное лечение

- **Рекомендуется** проводить образование пациентов с РА (школы больных).

Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – II)

– **Комментарии:** *Образовательные программы, направленные на поддержание трудоспособности и функционального статуса, помогающие справиться с болью и снизить инвалидность являются дополнительным компонентом комплексного лечения пациентов с 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;*

– *Образовательные программы повышают уровень знаний пациентов о РА, социальную адаптацию, возможность самоконтроля над заболеванием, приверженность к медикаментозной терапии, регулярным занятиям ЛФК, в том числе на ранней стадии заболевания;*

– *Образовательные программы должны обязательно акцентировать внимание на повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний при РА. –*

4. Реабилитация

- С момента установления диагноза пациентам с РА рекомендуется назначение лечебной физической культуры (ЛФК), включая аэробные тренировки, сначала под руководством инструктора, затем дома с профессиональной поддержкой, которые могут сочетаться с силовыми упражнениями, комплексами для улучшения ловкости и моторики кистей.

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

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.*

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

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

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

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

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

- Рекомендуется применение ортезов кисти и лучезапястного сустава для уменьшения болевого синдрома и улучшения функции кисти.

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

- При боли и/или деформациях суставов стопы рекомендуется использовать ортопедические стельки и ортопедическую обувь.

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

- *Пациентам с низкой активностью РА в качестве дополнительного метода лечения рекомендуется бальнеотерапия (БТ).*

Комментарии: *В отношении эффективности физиотерапии при РА данные противоречивы, на основании их невозможно ни рекомендовать, ни отвергнуть данные методики. Пациенты должны быть проинформированы о существующих физиотерапевтических методах, но доказательной базы их эффективности недостаточно, в выборе физиотерапевтического метода должны учитываться предпочтения пациента;*

- БТ может применяться при полиартрите с низкой активностью для усиления положительного влияния на боль, функциональный статус и «самоэффективность».

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Первичная профилактика не разработана.

- Всем пациентам с РА рекомендуется избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.).

Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций – B

- Всем пациентам с РА рекомендуется отказаться от курения и ограничить прием алкоголя.

Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций – B

- Всем пациентам с РА рекомендуется поддержание нормальной массы тела, соблюдение гигиены полости рта.

Уровень достоверности доказательств - II, уровень убедительности рекомендаций – B

Комментарии: *Курение, ожирение и пародонтит – факторы риска развития и прогрессирования РА, снижения эффективности лечения сБПВП и ингибиторами ФНО-α, увеличения летальности, в том числе обусловленной сердечно-сосудистыми заболеваниями*

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

- Функциональные нарушения рекомендуется оценивать у всех пациентов с РА каждые 6 мес с помощью Health Assessment Questionnaire (HAQ) ***(см. Приложение Г3).***

Уровень достоверности доказательств -, уровень убедительности рекомендаций –

• У всех пациентов с РА рекомендуется оценивать эффективность терапии с использованием стандартизованных индексов активности (DAS 28, SDAI, CDAI) каждые 1 – 3 месяца до достижения состояния ремиссии (или низкой активности), а затем каждые 3-6 месяцев.

Уровень достоверности доказательств - IV, уровень убедительности рекомендаций – D

Комментарии: *При оценке активности РА и эффективности проводимого лечения наиболее часто используются критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28. В последние годы наряду с DAS 28 применяют упрощенный (SDAI – Simplified Disease Activity Index) и клинический (CDAI – Clinical Disease Activity Index) индексы активности заболевания. Все три индекса основаны на подсчете числа ЧБС и ЧПС суставов из 28 и общей оценке больным состояния здоровья по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ); кроме того, SDAI и CDAI предусматривают общую оценку активности болезни врачом.*

- Индексы DAS 28и SDAI включают также острофазовые показатели: СОЭ(DAS28-СОЭ) и уровень С-реактивного белка – СРБ (SDAI и DAS 28-СРБ), в то время как CDAI учитывает только клинические параметры активности заболевания.

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. [117-119]

- У пациентов с РА, являющихся носителями вируса гепатита С, не получающих противовирусную терапию, рекомендуется назначать сульфасалазин и гидроксихлорохин, а не метотрексат и лефлуномид; данные, касающиеся применения ГИБП, противоречивы [18]

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендации - D

- Пациентам с РА, страдающим любыми злокачественными новообразованиями, лечение БПВП (за исключением гидроксихлорохина** и

сульфасалазина*) и ГИБП рекомендуется приостановить на время проведения химиотерапии и радиотерапии и в последующем проводить при консультативной поддержке врача-онколога [18]

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендации - D

- У пациентов с РА с немеланомным раком кожи и солидными опухолями в анамнезе рекомендуется прием БПВП, а ГИБП следует применять с осторожностью.

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендации - D

- У пациентов с РА, имеющих анамнестические данные о наличии лимфопролиферативных заболеваний, рекомендуется прием гидроксихлорохина, сульфасалазина, ритуксимаба, лечение ингибиторами ФНОα не рекомендуется, другие БПВП, ГИБП и тсБПВП следует назначать с осторожностью.

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендации - D

Вакцинация [125,126]

- Всем пациентам с РА при отсутствии противопоказаний до начала лечения сБПВП, ГИБП и тсБПВП рекомендуется проведение вакцинации инактивированными вакцинами против инфекции вирусом гриппа и инактивированными вакцинами против пневмококковой инфекции

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация - D

- пациентам с РА проведение вакцинации против инфекции вирусом гепатита В рекомендуется в группах высокого риска (медицинские работники и др.)

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация - D

- Проведение вакцинации против инфекции вирусом опоясывающего герпеса (herpes zoster) рекомендуется пациентам с РА, старше 60 лет, в первую очередь которым планируется терапия ингибиторами Янус киназ

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация - D

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

Уровень достоверности доказательств – I, уровень убедительности рекомендация - A

- Проведение вакцинации рекомендуется пациентам 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)

Уровень достоверности доказательств – IV, уровень убедительности рекомендация – D

7. Организация медицинской помощи

• Лечение пациентов должно проводиться ревматологами (в виде исключения – врачами общей практики, но при поддержке ревматолога) с привлечением других специалистов (ортопеды, физиотерапевты, кардиологи, невропатологи, психологи и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента [……].

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

Комментарии: *Функциональное состояние и прогноз у пациентов, находящихся под наблюдением у ревматологов, лучше, чем у врачей общей практики [21-25]. Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с РА позволяет снизить негативное влияние коморбидной патологии на течение, эффективность фармакотерапии и прогноз заболевания [14-18].*

Показания к госпитализации в специализированное отделение по профилю «ревматология»:

- диагностика РА/проведение дифференциальной диагностики и подбор терапии
- высокая степень клинической и лабораторной активности РА с или без внесуставных проявлений
- подбор и, при необходимости, - коррекция дозы БПВП
- решение вопроса о назначении ГИБП и тсБПВП

- Развитие осложнений РА или тяжелых НЛР у пациента, получающего ГК, сБПВП, ГИБП и тсБПВП
- обострение РА в первом триместре гестации

Критерии выписки пациентов из стационара

– Уменьшение числа болезненных и припухших суставов, общей оценки активности по мнению врача, общей оценки активности по мнению пациента, острофазовых показателей (СОЭ, СРБ) на 20% и более (улучшение первых двух показателей является обязательным).

Постановка диагноза

Диагноз РА следует стремиться поставить как можно раньше, желательно в течении первых 1-3 месяца от появления первых симптомов болезни [127-130]. Для постановки диагноза рекомендуется учитывать Классификационные критерии РА ACR/EULAR, 2010) [131] (***См. Приложение Г1).***

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 4 позициям, характеризующих поражение суставов и лабораторные нарушения, характерные для РА.

- Основное значением 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:
- Пациенты, у которых при рентгенологическом исследовании выявляются «типичные» для РА эрозии в мелких суставах кистей и/или стоп.
- Пациенты с развернутым РА, которые ранее соответствовали классификационным критериям этого заболевания [132]
- 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.
- 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.
- В качестве основного метода оценки активности воспаления при РА рекомендуется применять индекс DAS28 [4]. (см. Приложение Г2)

Формула для вычисления DAS28:

DAS28 = 0,56ÖЧБС+0,28ÖЧПС+0,70lnСОЭ+0,014ООСЗ

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 DAS28

Ремиссия – DAS28<2.6

Низкая активность - DAS28 >2.6 < 3.1

Умеренная активность – DAS28 >3.1 < 5.1

Высокая активность – DAS28 >5.1

Примеры формулировки клинических диагнозов:

- Ревматоидный артрит серопозитивный (М05.8), развернутая стадия, активность II, эрозивный (рентгенологическая стадия II), с системными проявлениями (ревматоидные узелки), АЦЦП (-), ФК II.

- Ревматоидный артрит серонегативный (М06.0), ранняя стадия, активность III, неэрозивный (рентгенологическая стадия I), АЦЦП (+), ФК I.

- Ревматоидный артрит серопозитивный (М05.8), 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 (М06.9), серонегативный, ранняя стадия, активность II, неэрозивный (рентгенологическая стадия I), АЦЦП (+), ФК I.

Критерии качества медицинской помощи

1.	Выполнена консультация врачом-ревматологом	Да/Нет
2.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (если не выполнен в течение последних 3-ех месяцев)	Да/Нет
3.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (креатинин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, глюкоза, холестерин) (если не выполнен в течение последних 3-ех месяцев)	Да/Нет
4.	Выполнено исследование уровня ревматоидного фактора в крови (при установлении диагноза)	Да/Нет

5.	Выполнено определение антител к циклическому цитрулиновому пептиду в крови (при установлении диагноза если не выполнено ранее)	Да/Нет
6.	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в крови	Да/Нет
7.	Выполнена оценка активности с использованием индекса DAS28	Да/Нет
8.	Выполнена рентгенография кистей и дистальных отделов стоп (при отсутствии проведения в последние 12 месяцев), за исключением поздних рентгенологических стадий.	Да/Нет
9.	Проведена терапия лекарственными препаратами: антогонистом 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)	Да/Нет

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. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. 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-практическаяревматология. 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, et al.. 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. Rheumtology (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. Насонов ЕЛ., Яхно НН., Каратеев АЕ., АлексееваЛИ., 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. Bhala 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, Vatier 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. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, 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 intolerability 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 analisis 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/nrrheuum.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 Jun;76(6):1101-1136. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708

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, et al.. 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; l0:1-10. 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 Rheunm 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. Kay J, Schoels MM, Dörner T, Emery P, Kvien TK, Smolen JS, Breedveld FC; Task Force on the Use of Biosimilars to Treat Rheumatological Diseases.
Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases.
Ann Rheum Dis. 2018 Feb;77(2):165-174. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937

134. Насонов Е.Л. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-640. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-628-640

135. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, et al.. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological

disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715

136. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V,et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. Arthritis Rheumatol. 2017 Aug;69(8):1538-1551. doi: 10.1002/art.40149.

137. Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю. Обзор рекомендаций Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации хирургов по периоперационному ведению и антиревматической терапии пациентов с ревматическими заболеваниями перед тотальным эндопротезированием коленных и тазобедренных суставов – 2017. Научно-практическая ревматология. 2018;56(5):549-555. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-549-555

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. Насонов Евгений Львович – академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.
2. Каратеев Дмитрий Евгеньевич – доктор медицинских наук, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, 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. Лукина Галина Викторовна - доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ Московский городской научный центр ДЗМ, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва.
5. Лучихина Елена Львовна – кандидат медицинских наук, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, г. Москва.
6. Чичасова Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры ревматологии ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва.
7. Гордеев Андрей Викторович - руководитель лаборатории ранних артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.
8. Галушко Елена Андреевна - ведущий научный сотрудник отдела ранних артритов ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, г. Москва.

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**
А	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 – один раз в 3 года.

Приложение А3. Связанные документы

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

1. Стандарт оказания первичной медицинской помощи при ревматоидном артрите (Приказ МЗ РФ № 1470н от 24 декабря 2012 г.);
2. Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Ревматология» (Приказ МЗ РФ № 900н от 12 ноября 2012 г.).
3. Критерии оценки качества медицинской помощи (Приказ МЗ РФ № 520н от 15 июля 2016 г. «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».)
4. Программы Госгарантий по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи по специальности ревматологиия и дерматовенерология (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, уровень фибриногена, С-реактивного белка.

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

У 30% 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 и таргетных синтетических базисных противовоспалительных 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. В настоящее время все шире применяются таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, ингибирующие активность Янус киназы (тафацитиниб и барицитиниб), которые назначаются в виде таблеток, но по действию близки к генно-инженерным биологическим препаратам.

Быстрый противовоспалительный эффект могут давать глюкокортикоидные гормоны. Обычно глюкокортикоидые 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 назначение 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 развиться 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 таргетные синетические базисные противовоспалительные препараты (тофацитиниб и барицитиниб) могут снижать сопротивляемость к инфекциям. Для пациентов, длительно принимающих НПВП, при необходимости должна проводится гастроскопия.

Имеются ограничения, связанные с лечением. На фоне терапии метотрексатом** и лефлуномидом** 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)

[131]

	Баллы
A. 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
B. 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
C. 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
D. 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.

Формула для вычисления DAS28:

DAS28 = 0,56ÖЧБС+0,28ÖЧПС+0,70lnСОЭ+0,014ООСЗ

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 индексактивностиболезни
- CDAI (Clinical Disease Activity Index) - клиническийиндексактивностиболезни

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

- 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:

CDAI=ЧПС+ЧБС+ООАВ+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.

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 рожок

_____ Инвалидная коляска для обуви и т.п)

_____ Специальная или с утолщенными ручками приспособления

_____ Специальные или с возвышенным сиденьем стулья

_____ Другие, укажите: _____

_____

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

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

_____ Одевание и уход за собой _____ Прием пищи

_____ Вставание _____ Прогулки

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

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

17. Открывать и закрывать водопроводный кран?				
VIII. Прочие виды деятельности				
18.Ходить по магазинам, выполнять другие поручения?				
19. Садиться и выходить из машины?				
20. Выполнять работу по дому, например, пылесосить; или в саду, во дворе?				

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

_____ Приподнятое сиденье для унитаза _____ Поручни для облегчения залезания/

_____ Сиденье для принятия ванны /вылезания из ванны

_____ Захват для снятия крышек _____ Удлиняющие захваты для предметов

ранее распечатанных банок _____ Удлиняющие приспособления в ванной

комнате

Другие: (укажите: _____)

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

_____ Гигиена _____ Сила костей и открывание предметов

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

дому

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

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

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

БОЛЬ ОТСУТСТВУЕТ БОЛЬ КРАЙНЕ СИЛЬНАЯ

0 100

Приложение Г4. Предварительная номенклатура базисных противовоспалительных препаратов*[19]

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП)			
Синтетические БПВП		Генно-инженерные биологические препараты (Биологические БПВП)	
Стандартные БПВП - Метотрексат** - Лефлуномид** - Сульфасалазин** - Гидроксихлорохин** - Другие	«Таргетные» БПВП Ингибиторы Янус киназы - Тофацитиниб - Барицитиниб	Оригинальные ГИБП (биологические БПВП) Ингибиторы ФНО-α: - Инфликсимаб** - Адалимумаб** - Голимумаб** - Цертолизумаба пэгол** - Этанерцепт** Ингибиторы ИЛ6 - Тоцилизумаб** -Сарилумаб** ГИБП с другим механизмом действия: - Ритуксимаб** - Абатацепт**	Биоаналоги ГИБП (биологические БПВП)

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

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

Нежелательные реакции	Частота, %
Отмены из-за НР	5-20
Инфекции	< 10
Тошнота (отмена МТ**)	<3
Диарея • Всего • Отмена МТ**	<20 <3
«Постдозовые» реакции (боли в суставах и мышцах, общее недомогание, мигрень),	10
Нарушение функции печени: • АСТ (или АЛТ)>3х • АСТ (или АЛТ)>10х • Отмена МТ**	<20 1 5
Поражение кожи	<30
Потеря веса	<5
Поражение легких • Всего • Пневмонит	3 1
Анемия (Отмена МТ**)	1
Лейкопения (Отмена МТ**)	0
Тромбоцитопения (Отмена МТ**)	<1
Злокачественные опухоли	3
Лимфома	<1

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

Нежелательные реакции	Время развития	Рекомендации
Инфекция • оппортунистические инфекции	В любое время	При легкой инфекции продолжить лечение; при тяжелой инфекции прекратить лечение

Желудочно-кишечные: • тошнота/рвота • язвы слизистых • анорексия • диспепсия	В любое время	Переход на подкожную форму МТ**; снизить дозе
Гематологические • лейкопения • нейтропения • тромбоцитопения • анемия	В любое время; увеличение риска у пожилых, при почечной недостаточности и при назначении других препаратов с антифолатными свойствами.	Противопоказано применение ко-тримаксозола**
Кожная сыпь	В начале лечения; идиосинкразия	Снижение дозы; при выраженной кожной сыпи прекратить лечение
Поражение печени	Риск увеличен у лиц с избыточным весом, пожилого возраста, у злоупотребляющих алкоголем, носителей вируса гепатита В и С, при применение других гепатотоксичных препаратов	Прерывание лечение рекомендуется: • у пациентов, принимающих алкоголь, при инфекции вирусом гепатита В и С

Приложение Г7. Рекомендации по контролю общего анализа крови, АСТ, АЛТ и креатинина на фоне терапии стандартными БПВП [78]

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

Приложение Г8. Клинические проявления инфузионных реакций и гиперчувствительности (анафилаксия) на фоне лечения ГИБП

НР	Кожные и слизистые	Респираторные	Желудочно-кишечные	Кардиологи-ческие	Другие
Стандартные	Приливы, зуд	Удушье,	Боли в животе,	Тахикардия или	Лихорадка,

инфузионные реакции		остановка дыхания (редко)	тошнота, рвота, диарея	брадикардия, гипотензия (редко), потеря сознания, кардиогенный шок, остановка сердца	озноб, артральгии, миалгии, боли в спине
Немедленные реакции гиперчувствительности и анафилаксия	Крапивница, эритема, приливы, ангионевротический отек	Ринорея, чихание, отдышка, кашель, бронхоспазм, хрипы в легких, цианоз, остановка дыхания	Тошнота, спазмы, рвота, боли в животе, диарея	Боли в области сердца, сердцебиение, нарушения ритма, головокружение, обморок, потеря сознания, гипотензия, кардиогенный шок, остановка сердца	Металлический вкус во рту, сокращение матки

Приложение Г9. Профилактика и лечение инфузионных и анафилактических реакций

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

ИНФ** -инфликсимаб; АДА**-адалимумаб, МТ**-метотрексат;

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

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

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

Тип обследования	Генно-инженерный биологический препарат Ингибиторы ФНО-α	Абатацепт**	Ритуксимаб**	Тоцилизумаб**	Тофацитиниб Сарилумаб	Барицитиниб
Застойная сердечная недостаточность	+	-	-	-	-	
Дивертикулит	-	-	-	+	+/-	
Уровень иммуноглобулинов	-	-	+	-	-	
Печеночные пробы	+	-	-	+	+	
Туберкулез	+	+	-	+	+	
Вирусный гепатит	+	-	+	+	+	
Интерстициальная болезнь легких	?	-	-	-	-	
Нейродегенера-тивные заболевания	+	-	-	+	-	

Приложение Г12. Фармакотерапия РА в периоперационном периоде

Препарат	Комментарии
Метотрексат**	Безопасен
Лефлуномид**	Нежелателен; длительный период полужизни
Гидроксихлорохин**	Безопасен; снижает риск тромбозов
Ингибиторы ФНО-а	Относительно безопасны; увеличивают риск инфекций
Ритуксимаб**	Относительно безопасен
Тоцилизумаб**	Нет данных; диагностика инфекционных осложнений затруднена
Абатацепт**	Нет данных; низкий риск инфекционных осложнений
НПВП	Использовать препараты короткого действия
ацетилсалициловая кислота**	Отменить за 7-10 дней до операции
Глюкокортикоиды	Не отменять; назначить заместительную терапию

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

МНН	Фармако-терапевтическая группа	Код АТХ ВОЗ

	Государственного реестра лекарственных средств	
Метотрексат**	противоопухолевое средство - антиметаболит	L01BA01
Лефлуномид**	иммунодепрессивное средство	L04AA13
Сульфасалазин**	противомикробное и противовоспалительное кишечное средство	A07EC01
Гидроксихлорохин**	противомалярийное средство	P01BA02
Инфликсимаб**	иммунодепрессивное средство - антитела моноклональные	L04AB02
Адалимумаб**	иммунодепрессивное средство	L04AB04
Ритуксимаб**	противоопухолевое средство - антитела моноклональные	L01XC02
Этанерцепт**	иммунодепрессивное средство	L04AB01
Голимумаб**	фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа) ингибиторы	L04AB06
Цертолизумаба пэгол**	антитела моноклональные	L04AB05
Тоцилизумаб**	антитела моноклональные	L04AC07
Абатацепт**	иммунодепрессивное средство	L04AA24
Тофацитиниб	иммунодепрессивное средство	L04AA29

БЕРЕМЕННОСТЬ

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 РА до и во время беременности:

Парацетамол.

- рекомендуется непостоянный прием в течении гестации из-за небольшого повышения риска бронхоспазма и астмы у детей при длительном лечении.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – В.

-не рекомендуется регулярное использование и в течении 8-14 нед. беременности из-за отдельных сообщений риска крипторхизма у детей.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – С.

НПВП.

-неселективные и селективные НПВП могут блокировать или подавлять овуляцию. **(уровень доказательности А).** Рекомендуется у больных с проблемами фертильности препараты временно отменить перед зачатием **(уровень доказательности D).**

-неселективные НПВП в I триместре беременности использовать с осторожностью.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – А.

- не рекомендуется прием селективных НПВП при беременности

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – D.

-не рекомендуется прием всех НПВП с 32-й недели беременности.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – D.

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

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – D.

Глюкокортикоиды.

-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. Рекомендуется применять в течение всей беременности.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – А.

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

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – D.

- 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.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – D.

Аминохинолиновые препараты.

- рекомендуется прием гидроксихлорохина у фертильных женщин, планирующих беременность, при необходимости проведения у них терапии. Терапия может быть продолжена в течение всей беременности.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – A.

Метотрексат.

-не рекомендуется прием метотрексата при беременности и должен назначаться женщинам детородного возраста только под прикрытием безопасной контрацепции.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – B.

-рекомендуется отменить метотрексат за 3 месяца до зачатия.

Уровень достоверности доказательств – , 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.

Уровень достоверности доказательств – , 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.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – D.

Сульфасалазин.

-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.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – В.

-для предупреждения нейтропении у новорожденного материнская доза сульфасалазина должна быть не более 2г/сут.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – D.

Лефлуномид.

- не рекомендуется прием лефлуномиад при беременности и должен назначаться женщинам детородного возраста под прикрытием безопасной контрацепции.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – В.

-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.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – В

- рекомендуется немедленно отменить лефлуномид, если зачатие произошло на фоне терапии ЛЕФ, и назначить холестирамин. После процедуры отмывания повышение врожденной патологии у младенцев не отмечено.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – В.

ГИБП.

Ингибиторы ФНО-а.

-рекомендуется продолжить лечение ИНФ-а до 1-й недели беременности.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – В.

- рекомендуется продолжить лечение этанерцептом или адалимумабом до конца II триместра.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – В.

-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.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – С.

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

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – В.

-рекомендуется терапия глимумабом в I триместре беременности.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – D.

ГИБП с другим механизмом действия.

-рекомендуется отменить ритуксимаб за 6 месяцев до зачатия.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – В.

-рекомендуется отменить тоцилизумаб за 3 месяца до зачатия.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – С.

-рекомендуется отменить абатацепт за 3 месяца до беременности.

Уровень достоверности доказательств – , уровень убедительности рекомендация – С

Применение лекарственных препаратов до и во время беременности и лактации.

препараты	**Возможен прием**				
	при планировании беременности	в I триместре	в II/III триместре	при лактации	у мужчин, планирующих отцовство
Парацетамол	да	да	да	да	да
Неселективные НПВП	да	осторожно	отменить не позднее 32-й недели	да	да
Ингибиторы ЦОГ-2	нет	нет	нет	нет	нет данных
Низкие дозы ацетилсалициловой кислоты	да	да	да	да	да
Преднизолон	да	да	да	да	да
Метилпреднизолон	да	да	да	да	да
Аминохинолиновые -ГХ	да	да	да	да	да[1]
Метотрексат <20мг/нед (фолиевая кислота	отменить за 3 месяца	нет	нет	нет	да[1]

5мг/сут)					
Сульфасалазин	да	да	да	да[2]	да[3]
Лефлуномид	нет. Отмывание холестирамином	нет	нет	нет данных	да[1]
Инфликсимаб	да	да	отменить с 16-й недели	да[1]	да[1]
Этанерцепт	да	да	В II, но не в III	да[1]	да[1]
Адалимумаб	да	да	В II, но не в III	да[1]	да[1]
Цертолизумаб пегол	да	да	да[1]	да[1]	нет данных
Голимумаб	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
Ритуксимаб	отменить за 6 мес	нет[4]	нет	нет данных	нет данных[5]
Тоцилизумаб Сарилумаб	отменить за 3мес	нет[4]	нет	нет данных	нет данных[5]
Абатацепт	нет	нет[4]	нет	нет данных	нет данных[5]

[1]Данные ограничены

[2] Только для здоровых доношенных младенцев

[3] Фертильность может быть повышена отменой ССЗ за 3месяца до предполагаемой даты зачатия

[4] Непреднамеренное лечение в I триместре, вероятно, неопасно.

[5] Вероятно, безопасно.