

|  |
| --- |
| Клинические рекомендации |
| **Ревматоидный артрит** |
| МКБ 10: **M05, M06** |
| Возрастная категория: **взрослые** |
| ID: **КР250** |
| Год утверждения: |
| Профессиональные ассоциации: |
| * **Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»** * ОООИ «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда»» |
| Главный внештатный специалист ревматолог Минздрава России  Е.Л. Насонов \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

**Оглавление…………………………………………………………………………………… 2**

**Ключевые слова 5**

**Список сокращений 9**

**Термины и определения** 10

**1. Краткая информация** 11

1.1 Определение 11

1.2 Этиология и патогенез 11

1.3 Эпидемиология 15

1.4 Кодирование по МКБ-10 15

1.5 Классификация 16

**2. Диагностика** 18

2.1 Жалобы и анамнез 18

2.2 Физикальное обследование 20

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 23

2.4 Инструментальная диагностика 25

2.5. Другие методы диагностики 27

**3. Лечение** 29

3.1 Консервативное лечение 29

3.1.2. Рекомендации по применению биоаналогов ГИБП 35

3.2. Хирургическое лечение. 36

3.3. Другие методы лечения 36

**4. Реабилитация** 36

**5. Профилактика и диспансерное наблюдение** 37

**6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания** 38

6.1. Коморбидность 38

6.1.1.Инфекция вирусом гепатита В и С…………………………………………………… 38

6.1.2. Латентная туберкулезная инфекция………………………………………………… 40

6.1.3. Злокачественные новообразования…………………………………………………… 40

6.1.4. Сердечно-сосудистые заболевания…………………………………………………… 40

6.2. Вакцинация 41

6.3. Беременность 41

**7. Организация медицинской помощи** 42

7.1. Показания к госпитализации в специализированное отделение по профилю «ревматология» 42

7.2. Критерии выписки пациентов из стационара 42

7.3. Постановка диагноза 42

7.4. Примеры формулировки клинических диагнозов 43

7.5. Критерии качества медицинской помощи 44

Приложения 45

Приложение А1. Состав рабочей группы 46

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 48

Приложение А3. Связанные документы 50

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента 51

Приложение В. Информация для пациентов 52

Приложение Г1. Классификационные критерии РА 60

Приложение Г2. Определение активности болезни 61

Приложение Г3. Опросник HAQ для оценки функциональной способности в повседневной жизни у пациентов РА. 63

Приложение Г4. Предварительная номенклатура базисных противовоспалительных препаратов\* 66

Приложение Г5. Общая характеристика базисных противовоспалительных препаратов, применяемых для лечения РА 67

Приложение Г6. Рекомендации по лабораторному мониторингу пациентов с РА, получающих противоревматическую терапию………………………………………… 72

Приложение Г7. Нестероидные противовоспалительные препараты, использующиеся для лечения РА…………………………………………………………………………………. 76

Приложение Г8. Основные осложнения, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов……………………………………………………. 77

Приложение Г9. Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов………………………………………………………………………………………79

Приложение Г10. Нежелательные реакции, связанные с приемом метотрекксата\*\* 80

Приложение Г11. Рекомендации по профилактике и лечению нежелательных реакций, связанных с приемом метотрексата\*\* 81

Приложение Г12. Клинические проявления инфузионных реакций и гиперчувствительности (анафилаксия) на фоне лечения ГИБП 82

Приложение Г13. Профилактика и лечение инфузионных и анафилактических реакций 83

Приложение Г14. Рекомендации по предотвращению и лечению НЛР, развивающихся на фоне лечения ГИБП 84

Приложение Г15. Рекомендации по дополнительному обследованию пациентов до начала терапии ГИБП 85

Приложение Г16. Фармакотерапия РА в периоперационном периоде 86

Приложение Г17. Рекомендации по времени проведения оперативных вмешательств на фоне лечения ГИБП 87

Приложение Г18. Рекомендации по лечению латентной туберкулезной инфекции 89

Приложение Г19. Применение лекарственных препаратов до и во время беременности и лактации 90

Приложение Г20. Коды АТХ и фармако-терапевтические группы сБПВП, ГИБП и тсБПВП 92

ЛИТЕРАТУРА 93

# 

# 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

БАРИ - 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\*\*

ГХ - гидроксихлорохин\*\*

ЗСН - застойная сердечная недостаточность

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких

ИЛ – интерлейкин

ИНФ – инфликсимаб\*\*

ИПП – ингибиторы протонной помпы

IgG - иммуноглобулин G

ИЗЛ - интерстициальное заболевание легких

ЛЕФ - лефлуномид\*\*

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ЛФК - лечебная физкультура

МРТ - магнитно-резонансная томография

МТ - метотрексат\*\*

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

НЛР – нежелательные лекарственные реакции

ОК - остеокласты

ОБП - оценка боли пациентом

ООЗП - общая оценка заболевания пациентом

ПМФС - проксимальный межфаланговый сустав

ПФС - 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

СУЛЬФ - сульфасалазин\*\*

ТГ - триглецириды

ТЦЗ - тоцилизумаб\*\*

ТОФА - тофацитиниб\*\*

тсБПВП - таргетные синтетические БПВП

ФНО-α - фактор некроза опухоли-α

ФПС-фибробластополобные синовиоциты

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЧБС - число болезненных суставов

ЧПС - число припухших суставов

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЭТ - эрготерапия

ЭТЦ - этанерцепт\*\*

УПА - упадацитиниб

ЦЗТ - цертолизумаба пегол\*\*

ЦОГ- циклооксигеназа

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).

**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).

**Синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП)** – группа синтетических противовоспалительных лекарственных препаратов 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 цитруллинированных белков, образующейся в процессе их посттрансляционной модификации; наиболее часто определяются антитела к циклическому цитруллинированному пептиду **(АЦЦП).**

**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** — биохимический анализ, позволяющий объективизировать нарушения в жировом обмене организма, к которому относятся холестерин (ХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ).

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

**Таргетные синтетические БПВП (тсБПВП)** – группа синтетических противовоспалительных лекарственных средств химического происхождения, по механизму действия специфически блокирующих функционирование внутриклеточных сигнальных путей «прововоспалительных» и иммунорегуляторных цитокинов.

# 1. Краткая информация

## 1.1 Определение

**Ревматоидный артрит (РА)** – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов [1,2]. Гетерогенностью патогенетических механизмов РА находит свое отражение в существовании широкого спектра фенотипов и эндотипов заболевания и позволяет рассматривать РА не как «одну болезнь», а как клинико-иммунологический синдром [3,4].

При отсутствии эффективной терапии у больных РА быстро развивается стойкая потеря трудоспособности (у половины пациентов в течение первых 3-5 лет от начала болезни, а через 20 лет треть пациентов становятся полными инвалидами) и снижение продолжительности жизни в первую очередь за счет высокого риска развития коморбидных заболеваний (кардиоваскулярная патология, системный остеопороза, тяжелые инфекций, ИЗЛ, онкологические заболевания), связанных с неконтролируемым системым иммунным воспалением [5,6]. У многих пациентов с РА жизненный прогноз столь же неблагоприятен, как и при лимфогранулематозе, сахарном диабете 2-го типа, трех-сосудистом поражении коронарных артерий и инсульте.

## 1.2 Этиология и патогенез

Хотя этиология РА неизвестна, риск развития заболевания связан с широким спектром генетических, гормональных и внешнесредовых (курение, загрязнение воздуха, инфекционные агенты) и метаболических (дефицит витамина D, ожирение, низкое потребление полиненасыщенных жирных кислот) факторов, а также нарушениями микробиоты кишечника (ротовая полость, легкие) [7]. Патогенез РА определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе врожденного и приобретенного иммунитета, которые выявляются задолго до развития клинических симптомов болезни [3].

Суть патологического процесса при РА составляет системное аутоиммунное воспаление, которое с максимальной интенсивностью затрагивает синовиальную оболочку суставов. Эволюция РА включает несколько последовательно (или дискретно) развивающихся стадий: «преклиническая», которая трансформируются в «симптоматическую», завершающуюся формированием клинико-лабораторного симптомокомплекса, характерного для раннего, а затем развернутого РА. Предполагается, что развитие «субклинического» синовита наблюдается уже в «преклинической» стадии РА и связано с локальной микротравмой, повреждением микрососудов суставов, активацией системы комплемента и/или патогенным действием аутоантител (или иммунных комплексов), вызывающих активацию периартикулярных остеокластов, экспрессирующих цитруллинированные белки, которые вызывают деструкцию костной ткани, синтезом «провоспалительных» медиаторов, индуцирующих развитие боли и воспаления. В синовиальной ткани при РА выявляется массивная инфильтрация «иммунными» клетками (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки, активированные стромальные клетки и синовиальные фибробласты), характер взаимодействия которых между собой и профиль синтеза «провоспалительных» медиаторов, существенно варьирует в зависимости от стадии болезни.

РА - классическое В-клеточное аутоиммунное заболевание, наиболее характерным проявлением которого является синтез широкого спектра аутоантител с различной специфичностью, которые обнаруживаются более, чем у 90% пациентов, страдающих РА. Кроме того, В-клетки участвуют в ко-стимуляции Т-клеток, вызывают активацию остеокластов (ОК) и синтезируют широкий спектр «провоспалительных» цитокинов – фактор некроза опухоли (ФНО)-α, лимфотоксин, интерлейкин (ИЛ)-6 и др. Наиболее характерными для РА аутоантителами являются ревматоидные факторы (РФ) IgG, IgM и IgA изотипов, реагирующие с Fc-фрагментом молекулы IgG, и аутоантитела, реагирующие с антигенными эпитопами, универсальной характеристикой которых является пост-трансляционная модификация (цитруллинирование, карбамилирование, ацетилирование, перекисное окисление и др.). Основное значение придают цитруллинированию, которое представляет собой биохимический процесс, опосредованный ферментом петидил-аргинин дезаминазой (ПАД) 2 и 4, заключающийся в конверсии положительно заряженной аминокислоты аргинин в аминокислоту цитруллин, обладающую нейтральным зарядом. Гиперпродукция антител к цитрулинированным белкам (АЦБ) (особенно в комбинации с IgM и IgA РФ) ассоциируется с активностью заболевания, прогрессированием деструкции суставов, экстраартикулярными (системными) проявлениями, риском общей летальности, связанной с развитием коморбидных состояний, в первую очередь, кардиоваскулярных осложнений, «резистентностью» или напротив «чувствительность» к фармакотерапии. Выделяют два основных клинико-иммунологических субтипа РА: АЦБ-позитивный и АЦБ-негативный. Они отличаются по молекулярным механизмам патогенеза, факторам генетической предрасположенности и внешней среды, тяжести течения и эффективности проводимой терапии. IgM РФ и АЦБ выявляются не только в сыворотках пациентов c РА, а также у пациентов с артралгией или неспецифическими мышечно-скелетными симптомами за много лет до развития РА, что рассматривается как важное доказательство существования «преклинической» системной «аутоиммунной» фазы этого заболевания. АЦБ (и РФ) являются не только чувствительными и специфичным биомаркерами РА, но могут иметь патогенетическое значение, выступая в роли дополнительных медиаторов воспаления и деструкции костной ткани. Это в свою очередь зависит от воздействия дополнительных экзогенных или эндогенных факторов (так называемый «второй сигнал» - second hit), усиливающих «провоспалительный» потенциал аутоантител. Развитие хронического воспаления суставов может быть связано с формированием так называемого «провоспалительного фенотипа» аутоантител, особенностями которого является нарушение гликозилирования (процесс присоединения моносахаридов к белку) Fc- и Fab- фрагментов молекулы иммуноглобулина.

Рассматривая механизмы, индуцирующие цитруллинирование, как потенциальный механизм формирования аутоантигенного репертуара, в первую очередь обращается внимание на курение, приводящее к избыточному образованию цитруллинированных белков в ткани легких. Наряду с тканью легких, важным местом образования ПТМ белков является ткань десен. Установлено увеличение распространенности РА у пациентов с периодонтитом, а также связь между развитием периодонтита, увеличением титров РФ и АЦБ и активностью РА. Полагают, что это связано со способностью *Porphyromonas gingivalis* (периодонтальный патоген) активировать ПАД, вызывающих цитруллинирование белков-мишеней для АЦБ (фибриноген, α-энолазы). В последние годы большое значение в иммунопатогенезе РА придают дисбиозу кишечной микробиоты, который, как полагают, способствует потере барьерной функции кишечника, траслокации кишечной бактериальной флоры в кровяное русло, что в свою очередь создает предпосылки для хронизации воспаления.

В генетических исследованиях системы HLA и при полногено́мном поиске ассоциаций (*genome-wide association studies – GWAS)* выявлено более 100 [однонуклеотидных полиморфизмoв](https://ru.wikipedia.org/wiki/SNP) (*single-nucleotide polymorphism - SNP)*, связанных с риском развития и прогрессирования РА. Особе значение имеет носительство антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости - HLA-DR01/04, характерной особенностью которых является наличие общей аминокислотной последовательности (лейцин-глютамин-лизин-аргинин-аланин) в третьей гипервариабильной области HLA-DRβ цепей, которая получила название «общий эпитоп» (Shared Epitope — SE). Носительство HLA-DRB1\*0401 выявляется у 50–61% пациентов с РА (ОР = 5–11), а HLA-DRB1\*0404 - у 27–37% (ОР = 5–14). Молекулярной основой для этой ассоциации является тот факт, что положительный заряд этого участка молекулы HLA–DR блокирует связывание аргинин-содержащих пептидов, но облегчает (и усиливает аффинность) взаимодействие с цитруллинированными пептидами, нейтральный заряд. Доказана связь между носительством «общего эпитопа», факторами риска РА, индуцирующими цитруллинирование белков и гиперпродукцией РФ и АЦБ. Определенный вклад в предрасположенность к развитию РА вносят генетические полиморфизмы молекул, участвующих в ко-стимуляции Т-клеток (CD28, CD40, хемокины), гены рецепторов цитокинов (например, ИЛ-6 и др.), ферментов, регулирующими пост-трансляционную модификацию белков, и гены различных белков - PTPN22 (Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22), TNFAIP3 (Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3), STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), участвующих в иммунном ответе.

Развитие поражение суставов при РА, проявляющееся пролиферацией синовиальной ткани и деструкцией суставов, является сложным процессом в развитии которого принимают участие все элементы иммунной системы, включая Т и В лимфоциты, антиген-презентирующие клетки (В- клетки, макрофаги, дендритные клетки), которые синтезируют широкий спектр медиаторов воспаления и тканевой деструкции. Фундаментальный механизм развития РА связан с нарушением баланса между синтезом «провоспалительных» и «антивоспалительных» цитокинов, которые вызывают поляризацию иммунного ответа по Тhelper (h) 1 и Th17 типам. Характерным морфологическим признаком РА является избыточный рост и пролиферация синовиальной ткани (панус), приводящей к образованию эрозий и деструкции костной ткани сустава. Внутренний (выстилающий) слой синовиальной ткани содержит 2 основных типа клеток: макрофагоподобные (тип А) и фибробластоподобные (тип В) синовиоциты. Макрофагоподобные синовиоциты (МПС) имеют гемопоэтическое, а фибробластополобные синовиоциты (ФПС) – мезенхимальное происхождение. При РА синовиальная оболочка представляет собой гиперпластическую инвазивную ткань, формирование которой связано с усиленной миграцией этих клеток из костного мозга и кровотока, соответственно. МПС синтезируют широкий спектр «провоспалительных» медиаторов (цитокины, хемокины, факторы роста и др.), которые активируют ФПС, которые в свою очередь начинают активно синтезировать «провоспалительные» медиаторы и матриксные металлопротеиназы (ММП). Этот процесс способствует хронизации синовита и деструкцию компонентов сустава. ФПС обладают выраженной способностью к инвазии, синтезу ММП и устойчивостью к апоптозу, связанному с гиперэкспрессией антиапоптотических белков. Хотя механизмы деструкции суставов чрезвычайно гетерогенны и связаны с синтезом «провоспалительных» медиаторов различными иммунными клетками (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки), доминирующую роль играют ФПС, экспрессирующие молекулу адгезии кадгерин-11, синтезирующие ММП, в первую очередь коллагеназу и стромелизин. Эрозия костной ткани опосредуется созреванием и активацией ОК, связанной с воздействием RANKL (receptor activator of nuclear factor-ҡB), который синтезируется Т-клетками, а также ФНОα, ИЛ-6 и ИЛ-1, синтезирующихся макрофагами и ФПС. Деструктивная свойства активированных ОК связаны с синтезом широкого спектра протеаз, в первую очередь катепсина К (основной протеолитический фермент ОК). Кроме того, АЦБ, взаимодействуя с виментином, присутствующим на мембране предшественников ОК, обладают способностью индуцировать дифференцировку ОК и тем самым стимулировать резорбцию костной ткани.

О роли гормональных нарушений (связанных с половыми гормонами, пролактином) свидетельствует тот факт, что в возрасте до 50 лет РА наблюдают примерно в 2–3 раза чаще у женщин, чем у мужчин, а в более позднем возрасте эти различия нивелируются. У женщин прием пероральных контрацептивов и беременность снижают риск развития заболевания, а в послеродовом периоде, во время кормления грудью (гиперпролактинемия) риск заболеть существенно повышается.

## 1.3 Эпидемиология

РА является частым и одним из наиболее тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии [6]. Распространённость РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2% [2,7]. По данным официальной статистики, в 2017 году в России зарегистрировано более 300 тысяч пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования РА страдает около 0,6% от общей популяции [8,9]. 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, за счет высокой частоты коморбидных заболеваний, в первую очередь инфекционных осложнений, ускоренного развития атеросклеротичского поражения сосудов, ИЗЛ, системного остеопороза, саркопении, так и характерных для РА внесуставных (системные) проявлений (ВП) (ревматоидный васкулит, амилоидоз и др.), связанных с системным иммуновоспалительным процессом). [1,6].

## 1.4 Кодирование по МКБ-10

**Серопозитивный ревматоидный артрит** (M05)

M05.0 Синдром Фелти

M05.1 - Ревматоидная болезнь легкого (J99.0)

M05.2 - Ревматоидный васкулит

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

M05.8 - Другие серопозитивные ревматоидные артриты

M05.9 - Серопозитивный ревматоидный артрит неуточненный

**Другие ревматоидные артриты** (M06)

M06.0 - Серонегативный ревматоидный артрит

M06.1 - Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых

M06.2 - Ревматоидный бурсит

M06.3 - Ревматоидный узелок

M06.4 - Воспалительная полиартропатия

M06.8 - Другие уточненные ревматоидные артриты

M06.9 - Ревматоидный артрит неуточненный

## 1.5 Классификация

**Клиническая классификация ревматоидного артрита [10]**.

**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:

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

Оценка активности воспаления при РА **(см. Приложение Г1.)**

**4**. Внесуставные (системные) проявления:

* ревматоидные узелки
* кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит)
* васкулиты других органов
* нейропатия (мононеврит, полинейропатия)
* плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной)
* миокардит
* синдром Шегрена
* поражение глаз (склерит, эписклерит)
* интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)
* генерализованная миопатия
* поражение системы крови (анемия, нейтропения)

**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 атлантоаксиального сустава, в том числе с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника

# 2. Диагностика

## 2.1 Жалобы и анамнез

* При сборе анамнеза у всех пациентов с подозрением на РА следует уточнять продолжительность симптомов артрита, длительность утренней скованности, наличие суточного ритма боли в суставах, стойкость признаков поражения суставов, семейный анамнез по РА и другим ревматическим заболеваниям, наличие хронических инфекций, патологии желудчно-кишечного тракта, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушения функции почек, вредных привычек (курение, прием алкоголя), статус вакцинации, планирование беременности, вираж туберкулиновой пробы Манту [1,10].

**Уровень убедительности рекомендации D (уровень достоверности доказательств 4)**

**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 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:*

*• олиго артрит 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 [10,11] 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 [10,11].

**Уровень убедительности рекомендации D (уровень достоверности доказательств 4)**

**Комментарии**:

- *характерным для РА считается симметричное полиартикулярное воспаление ПФС и ПМФС кистей, лучезапястных 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).*
* *дебют РА следует заподозрить у пациентов с артральгями с максимальной интенсивностью в утренние часы, поражением ПФС, утренней скованностью более 1 часа, наличием РА у кровных родственников, невозможностью сжать кисть кулак и положительным тестом «поперечного сжатия» [12].*

*- наиболее типичные 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 с*топы: *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 установленным диагнозом РА рекомендуется оценивать наличие и выраженность внесуставных (системных) проявлений (ВП) заболевания [13].

**Уровень убедительности рекомендации D (уровень достоверности доказательств 4)**

**Комментарии**:

* *ВП встречаются почти у 50% больных РА. К ним относятся: ревматоидные узелки, васкулит, плеврит, перикардит, нейропатия, поражение глаз (склерит, эписклетит, скрлеромаляция), почек (амилоидоз), синдром Шегрена, ИЗЛ. Развитие ВП считают фактором риска неблагоприятного прогноза в связи с увеличением летальности.*

*Особые клинические формы*

* ***Синдром Фелти* –** *очень редкая (1%) клиническая форма длительно протекающего серопозитивного РА [14], чаще встречается у женщин (соотношение женщин и мужчин 3:1) старше 50 лет. Симптомокомплекс включает стойкую гранулоцитопению (<2000/мм3), спленомегалию, гепатомегалию, тяжёлое поражение суставов, внесуставные проявления (васкулит, нейропатия, ИЗЛ, синдром Шёгрена, сопровождается высоким риском инфекционных осложнений и лимфопролиферативных заболеваний.*
* ***Болезнь Стилла взрослых* -** *заболевание, характеризующееся рецидивирующей фебрильной лихорадкой, артритом, нейтрофильным лейкоцитозом, макулопапулёзной сыпью, высокой лабораторной активностью, серонегативностью по РФ и АЦЦП [15].*

## 2.3 Лабораторная диагностика

## 2.3.1 Лабораторные обследования для постановки диагноза

* Определение в крови уровня IgM РФ, АЦЦП и антинуклеарного фактора (АНФ) рекомендуется всем пациентам с НДА и подозрением на РА с целью ранней диагностики заболевания [10,16,17].

**Уровень убедительности рекомендации A (уровень достоверности доказательств 1b)**

**Комментарии**:

- *положительные результаты определения IgM РФ и АЦЦА в сыворотке крови входят в число классификационных критериев РА [18,19];*

*- выявление IgM РФ (в комбинации с АЦЦП) в высоких титрах позволяет прогнозировать риск быстрого прогрессирования деструктивного поражения суставов и развития ВП;*

- определение АЦЦП имеет важное значение для ранней диагностики РА, серонегативного (по РФ) РА, дифференциальной диагностики РА с другими заболеваниями, прогнозирования риска быстрого прогрессирования деструкции суставов, атеросклеротического поражения сосудов;

- определение АНФ необходимо для ранней диагностики системных заболеваний соединительной ткани, которые могут дебютировать с поражения суставов, напоминающего РА.

* Определение СОЭ и концентрации СРБ количественным методом рекомендуется всем пациентам с НДА и РА с целью проведения дифференциальной диагностики с невоспалительными заболеваниями суставов и оценки активности воспаления [10,11].

**Уровень убедительности рекомендации A (уровень достоверности доказательств 1b)**

**Комментарии:** СОЭ – высокочувствительный, но неспецифичный маркер 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.

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

- повышение СОЭ и концентрации СРБ входят в число классификационных критерием РА [18,19].

- СОЭ и СРБ, являются параметрами, использующимися для определения индексов активности РА [20].

* Исследование синовиальной жидкости рекомендуется в качестве дополнительного метода обследования всем пациентам с моноартритом с целью дифференциальной диагностики РА с микрокристаллическими или септическими артритами [11].

**Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств 2a)**

**Комментарии:**

**-** *для пациентов с РА характерно снижение вязкости синовиальной жидкости, рыхлые муциновые сгустки, зернистый осадок, цитоз (3,0-75,0х109/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.*

* Определение в крови титров антител Ro/SS-A и La/SS-B рекомендуется всем пациентам с подозрением на синдром Шегрена

**Уровень убедительности рекомендации B (уровень достоверности доказательств 2b)**

**Комментарии**:

- ***обнаружение*** *антител Ro/SS-A и La/SS-B входят в классификационные критерии синдрома Шегрена [10,21].*

## 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 для выявления противопоказаний, потенциальных факторов риска развития НЛР перед назначением противоревматической терапии (все группы препаратов) рекомендуется проводить лабораторное обследование в следующем объеме [10,21,22]:
  + общий (клинический) анализ крови;
  + общий анализ мочи;
  + биохимический анализ крови с определением следующих показателей: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), креатинин и клиренс креатинина, альбумин
  + определение в крови маркеров вирусов гепатита В и С
  + определение маркеров ВИЧ.

**Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств 3)**

* Реакцию Манту или диаскинтест (внутрикожный диагностический тест, который представляет собой рекомбинантный белок, содержащий два связанных между собой антигена - ESAT6 и CFP10, характерных для вирулентных штаммов микобактерий туберкулеза) или квантифероновый тест (QuantiFERON) или Т-спот (Т-SPOT®. ТВ) рекомендуется проводить всем пациентам с РА с целью выявления противопоказаний, риска реактивации туберкулезной инфекции перед назначением и каждые 6 мес. на фоне лечения ГИБП и тсБПВП [22,23]

**Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 2b)**

* Тест на беременность рекомендуется проводить женщинам фертильного возраста с РА чтобы избежать назначение препаратов, запрещенных к применению в период гестации и лактиции [23]

**Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств2b)**

* Перед назначением ингибиторов ИЛ-6 (ТЦЗ\*\*, СРЛ\*\*) и ингибиторов Янус-киназ (ТОФА\*\*, БАРИ\*\*, УПА) следует определять липидный профиль (холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТГ) в связи с риском развития дислипопротеинемии на фоне терапии [24,25].

**Уровень убедительности рекомендации B (уровень достоверности доказательств 2)**

* Перед назначением РТМ\*\* следует определять концентрацию иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) для оценки риска иммунодефицитных НЛР [26].

**Уровень убедительности рекомендаций С, (уровень достоверности доказательств 2a)**

* Рекомендуется определение СОЭ и уровня СРБ (количественным методом) для оценки эффективности терапии не реже 1 раза в 3 месяца до достижения ремиссии/низкого уровня активности РА, затем, не реже 1 раза в 6 месяцев[10,11,17].

**Уровень убедительности рекомендации B (уровень достоверности доказательств 1a)**

## 2.4 Инструментальная диагностика

* Рентгенографическое исследование суставов используется для:

- выявления ранних структурных повреждений суставов, позволяющих заподозрить РА, 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 сБПВП, ГИБП и тсБПВП;

- характеристики повреждений суставов перед ортопедическим и хирургическим лечением и ортезированием.

**Уровень убедительности рекомендации D (уровень достоверности доказательств 4)**

* Рентгенографию кистей и стоп следует проводить исходно при установлении диагноза и далее всем пациентам с развернутой стадией РА каждые 12 месяцев с целью оценки прогрессирования деструкции суставов [10,11].

**Уровень убедительности рекомендации D (уровень достоверности доказательств 4)**

* Рентгенографию суставов и стоп пациентам с поздней стадией РА рекомендуется назначать при наличии клинических показаний [1,10].

**Уровень убедительности рекомендации D (уровень достоверности доказательств 4)**

**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.

- в пожилом возрасте околосуставной остеопороз может быть проявлением постменопаузального остеопороза;

- в пожилом возрасте могут обнаруживаться признаки остеоартрита (сужение суставных щелей, кисты) в дистальных межфаланговых суставах кистей, крупных суставах, реже в 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 костей, опухоли костей и суставов) [1,10].

**Уровень убедительности рекомендации D (уровень достоверности доказательств 4)**

* Рентгенографию органов грудной клетки рекомендуется проводить всем пациентам с РА c целью выявления ревматоидного поражения легких и сопутствующих заболеваний лёгких при первичном обследовании и затем ежегодно (более частое проведение показано при наличии клинических показаний) [1,10].

**Уровень убедительности рекомендации D (уровень достоверности доказательств 4)**

* Компьютерную томографию легких (КТ) рекомендуется проводить пациентам с РА, имеющим клинические признаки поражения легких с или без рентгенологических изменений, с целью уточнения характера патологии легких и проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями [1,10].

**Уровень убедительности рекомендации D (уровень достоверности доказательств 4)**

* МРТ кистей рекомендуется проводить у пациентов с ранним РА в качестве дополнительного к клиническому осмотру метода выявления артрита или теносиновита [27-30]

**Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств 2b)**

**Комментарии:**

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

- МРТ признаки артрита неспецифичны, 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.*

* УЗИ суставов кистей и стоп с использованием УЗИ (энергетический доплер) можно использовать для дифференциальной диагностики НДА и как дополнительный метод мониторинга активности заболевания и эффективности проводимой терапии [27-29].

**Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательст 2b)**

* Применение МРТ и УЗИ суставов **не рекомендуется** использовать для подтверждения диагноза или выбора терапевтической тактики в связи с недостаточной специфичностью данных методов при РА [10,30].

**Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств 2b)**

## 2.5. Другие методы диагностики

## 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 [31].

**Уровень убедительности рекомендации D (уровень достоверности доказательств 4)**

## **ЭКГ рекомендуется проводить всем пациентам с РА не реже 1 раза в год** [32,33].

**Уровень убедительности рекомендации D (уровень достоверности доказательств 4)**

## ЭхоКГ рекомендуется проводить пациентам с РА при подозрении на перикардит, миокардит, легочную артериальную гипертензию, поражения сердца, связанных с атеросклеротическим поражением сосуудовзом [10,32,33].

**Уровень убедительности рекомендации D (уровень достоверности доказательств 4)**

## **Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия) поясничого отдела позвоночника и бедра рекомендуется всем пациентам с РА** каждые 12 месяцев **при наличии следующих показаний [33-35]:**

## **- возраст старше 50 лет для женщин и 60 лет для мужчин;**

## **- ранняя менопауза у женщин**

## **- высокая активность заболевания (стойкое увеличение СРБ более 20 мг/л);**

## **- масса тела менее 60 кг;**

## **- прием ГК (более 3х месяцев в дозе более 5 мг/сут).**

**Уровень убедительности рекомендации C (уровень достоверности доказательств 2b)**

## Консультации специалистов рекомендуются с целью диагностики или определения тактики лечения заболеваний, которые могут оказать влияние на выбор терапии и прогноз при РА [10, 32,33]:

- кардиолог – при развитии кардиоваскулярных осложнений на фоне прогрессирования РА;

- эндокринолог – для диагностики заболеваний эндокринной системы, главным образом, сахарного диабета, что может повлиять на выбор терапии РА;

- гастроэнтеролог – при развитии гастороэнтерологических осложнений на фоне лечения РА;

- фтизиатр – для согласования тактики лечения пациентов при подозрении на наличие латентной туберкулезной инфекции;

- онколог – для согласования тактики ведения пациентов в случае развития злокачественных новообразований

- окулист – для диагностики поражения глаз при РА;

- стоматолог – для диагностики поражения слюнных и слезных желез и периодонтита;

-невролог – для диагностики туннельных синдромов, миелопатии, невропатии и других неврологических осложнений РА;

-нефролог – для диагностики тяжелых форм патологии почек при РА;

-пульмонолог – для диагностики ИЗЛ и других патологий лёгких при РА;

- травматолог-ортопед – для оценки показаний к хирургическому лечению (протезированию) суставов (нарушение функций тазобедренных, коленных суставов, суставов кистей и стоп и др., включая контрактуры, анкилоз, остеонекроз) или ортезированию суставов;

- акушер-гинеколог – при планировании беременности или у беременных с целью выработки тактики лечения и родовспоможения.

- психиатр - в случае выявления у пациентов с РА симптомов, позволяющих предполагать наличие психических расстройств, и при положительном результате скринингового обследования на психическое расстройств и назначения психофармакотерапии/ психотерапии[10,36,37].

**Уровень убедительности рекомендации D (уровень достоверности доказательств 4)**

# 3. Лечение

* При лечении всех пациентов с РА следует стремится достигать ремиссии или низкой активности заболевания [10,38-40] **(приложение Г2 и Г3)**

**Уровень убедительности рекомендации A (уровень достоверности доказательств 1a)**

**Комментарии:**

**-** у пациентов, находящихся в ремиссии (или имеющих низкую активность), функциональный статус, трудоспособность и прогноз заболевания (снижение риска преждевременной летальности) лучше, чем у пациентов, у которых сохраняется умеренная или высокая активность заболевания [41];

- снижение активности РА на фоне лечения в течение первых 3-х месяцев, ассоциируется с развитием ремиссии, через 12-24 месяца. [42,43]

* Лечение РА следует основывать на стратегии «Лечения до достижения цели» (“Treat to target”), которое включает следующие основные принципы: активное назначение противовоспалительной терапии, включающей сБПВП, ГИБП, тсБПВП, НПВП, ГК [44], с момента постановки диагноза, тщательный контроль эффективности терапии (каждые 3 мес. до достижения ремиссии, каждые 6 мес. после достижения ремиссии) с использованием объективны стандартизованных количественных методов, изменение схемы лечения при отсутствии приемлемого эффекта терапии [10,11,45-49]**(приложение Г4 и Г5).**

**Уровень убедительности рекомендации A (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:**

**-** *раннее начало терапии сБПВП ассоциируется с более благоприятными исходами РА в отношении потери трудоспособности, развития инвалидности, потребности в протезировании суставов и летальности [46-49];*

- лечение противоревматическими препаратами может сопровождаться развитием НЛР, которые требуют тщательного мониторинга, поскольку могут ухудшать прогноз болезни [23,48] **(приложение Г6).**

## 3.1 Консервативное лечение

## Нестероидные противовоспалительные препараты

* + Для уменьшения болей в суставах рекомендуется применять НПВП, которые оказывают удовлетворительный симптоматический (анальгетический) эффект, но могут вызывать широкий спектр НЛР [50-54] **(приложение Г7 и Г8)**

**Уровень убедительности рекомендации A (уровень достоверности доказательств 1a)**

**Комментарии**:

*- НПВП условно подразделяются на селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб и эторикоксиб), умеренно селективные ингибитороы ЦОГ-2 (мелоксикам и нимесулид), остальные представители этой лекарственной группы относятся к неселективным ингибиторам ЦОГ1/ЦОГ2.*

- все НПВП в эквивалентных дозах обладают примерно одинаковой анакльгетической активностью

*- НПВП не замедляют прогрессирование деструкции суставов;*

*- все НПВП могут вызывать осложнения со стороны ЖКТ: диспепсию, язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатию), обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника*

*- все НПВП могут вызывать осложнения со стороны ССС (дестабилизацию АГ и сердечной недостаточности), повышают риск кардиоваскулярных катастроф (ИМ, ишемического инсульта) и летальности, связанной с кардиоваскулярными осложнениями.*

*- возможно снижение антиагрегантного эффекта ацетилсалициловой кислоты при одновременном приеме ибупрофена и напроксена, но не целекокссима и мелоксикама*

*- все НПВП могут оказывать негативное влияние на функции почек и печени (особенно при наличии патологии последних), а в ряде случаев вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические НЛР*

*- одновременное использование 2-х и более НПВП увеличивает риск развития НЛР*

* Риск развития НЛР отличается при использовании различных НПВП и определяет тактику их применения у пациентов с РА **(приложение Г9).**

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Стандартные базисные противовоспалительные препараты**

* + Лечение сБПВП, к которым относятся метотрексат (МТ), лефлуномид (ЛЕФ), сульфасалазин (СУЛЬФ) и гироксихлорохин (ГХ), **следует рассматривать у** всех пациентов с РА (включая пациентов с высокой вероятностью развития РА) с момента постановки диагноза [49,55-57].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1b)**

**Комментарии:**

*- необходимо детально информировать пациентов о необходимости терапии сБПВП в отношении замедления прогрессирования РА и риске НЛР, что поволить повысить приверженность терапии*

* + При отсутствии противопоказаний лечение метотрексатом (МТ\*\*) следует назначать всем пациентам с диагнозом РА, как препарат «первой линии» терапии [58-68] с учетом НЛР и возможности их профилактики (**приложение Г10 и Г11)**

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1a)**

* + МТ\*\* рекомендуется назначать пациентам с НДА при высокой вероятности развития РА [69,70].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2b)**

* Лечение МТ\*\* следует проводить индивидуализировано в зависимости от активности заболевания и риска развития НЛР [71,72].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 1b)**

**Комментарии:**

**-** *при отсутствии риска НЛР (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени, гематологические нарушения и др.) лечение МТ\*\* следует 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 [71,72];*

*- 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\*\*, сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия (гиперлипидемия, ожирение и сахарный диабет – факторы риска неалкогольной жировой болезни печени), интеркуррентные инфекции, пожилой возраст, избыточное потребление алкоголя.*

* МТ\*\* не следует назначать беременным или планирующим беременность женщинам с РА в связи с высоким риском развития нежелательных неонатальных исходов [73].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2b)**

* + На фоне лечения МТ\*\* необходим прием фолиевой кислоты\*\* (не менее 5 мг/неделя), которую следует назначать не ранее, чем через 24 ч после перорального приема или парентерального введения МТ\*\* [74,75].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1b)**

* При недостаточной эффективности или плохой переносимости таблетированной формы МТ\*\* до смены терапии сБПВП или назначения ГИБП или тсБПВП, рекомендуется перевести пациентов на подкожную форму препарата [76,77].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1b)**

* У пациентов с «активным» РА (DAS28≥5.1), которым показано назначение высокой дозы МТ\*\* (≥15 мг/неделя) рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата [77-79].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2b)**

**Комментарии:**

**-** *подкожная форма МТ\*\* превосходит пероральную форму МТ\*\* по биодоступности и фармакокинетическим параметрам при применении в дозе >15 мг/нед [78];*

*- монотерапия МТ не уступает по эффективности комбинированной терапии МТ\*\* с ГХ\*\*, МТ\*\* с СУЛЬФ\*\*, МТ\*\* с СУЛЬФ\*\* и ГХ\*\* при раннем РА, проведение которой связано с увеличением риска НЛР [80,81].*

* + При наличии противопоказаний для назначения МТ\*\* или плохой переносимости препарата рекомендуется назначить ЛЕФ\*\* (20 мг/день) или СУЛЬФ\*\* (2-4 г/день) [10,56,57].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1a)**

**• При недостаточной эффективности монотерапии МТ и при отсутствии противопоказаний и факторов риска неблагоприятного прогноза возможно «переключение» с монотерапии МТ\*\* на монотерапию СУЛЬФ\*\* или ЛЕФ\*\* или назначение комбинированной терапии МТ\*\*, СУЛЬФ\*\* и ГХ\*\* [10,45-48]Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств – 1b)**

* Терапию сБПВП следует продолжить в течение следующих 3-х месяцев, **если в течеии первых** 3 месяцев терапии **достигнут** умеренный эффект (снижение индекса DAS28>1,2 балла от исходного по критериям EULAR) [38,40]

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 1b)**

* **При наличии показаний монотерапию СУЛФ\*\* и ГХ\*\* возможно применять во время беременности в случае низкой активности заболевания [73].**

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2b)**

**Глюкокортикоиды**

* Назначение и последующую терапию ГК при РА рекомендуется проводить только врачами-ревматологами [10,82-84].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 4)**

* + Лечение ГК следует проводить в комбинации с МТ\*\* (или другими сБПВП) в течение времени, необходимого для развития эффекта сБПВП (bridge-терапия), или коротким курсом при обострении заболевания в любой стадии РА [85-89].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1b)**

**Комментарии:**

**-** *применение ГК в комбинации с МТ\*\* при РА позволяет повысить эффективность и улучшить переносимость терапии по сравнению с монотерапией МТ\*\*;*

**-** *комбинированная терапия МТ\*\* и ГК не уступает по эффективности комбинированной терапии МТ и ГИБП при раннем РА [66,80,81];*

*- длительное применение ГК в дозе более 10 мг/сут (особенно в комбинации с сБПВП, ГИБП и тсБПВП) и высокая кумулятивная доза ассоциируются с нарастание риска инфекционных осложнений [83];*

* *ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позднее, чем через 3-6 месяцев от начала терапии), а при необходимости более длительного применения, поддерживающая доза ГК не должна превышать 7.5 мг/сут [40,83];*

*-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 (бисфосфонаты) глюкокортикоидного остеопороза у всех пациентов РА, принимающих ГК (> 3-х месяцев, в дозе > 5 мг/день) [35,90]

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 3)**

* **Показаниями для применения высоких дозы ГК (включая пульс-терапию), обычно в комбинации с циклофосфамидом или РТМ, являются системные проявления РА (ревматоидный васкулит), быстро прогрессирующее ИЗЛ, некоторые идиосинкразические НРЛ (например, пневмонит на фоне лечения МТ) и алергические реакции на фоне введения ГИБП [1,10] (*приложении Г12и приложение Г13)***

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

* При обострении моно/олигоартрита на фоне лечения БПВП рекомендуется проведение локальной инъекционной терапии ГК (внутрисуставное или периартикулярно при теносиновите) [91-96].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2b)**

**Комментарии:**

**- *п****овторное введение ГК рекомендуется проводить не чаще 1 раза в 3 месяц;*

***- к****оличество инъекций в разные суставы четко не регламентировано;*

*- частое внутрисуставное введение ГК приводит к развитию локальных и системных НЛР.*

Генно-инженерные биологические препараты и тБПВП

* При отсутствии противопоказаний, терапию ГИБП или тсБПВП (ингибиторы Янус киназ) рекомендуется назначать пациентам с РА («вторая линия терапии») при наличии факторов риска неблагоприятного прогноза (раннее развитие эрозий суставов, высокие клиническая и лабораторная активность и титры РФ и АЦЦП) и/или недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности в течение не менее 3 месяцев) и/или плохой переносимости МТ\*\* (включая подкожную форму препарата) и/или комбинированной терапии МТ\*\* и сБПВП [97-107].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1a)**

**Комментарии:**

- до назначения ГИБП и тсБПВП, МТ\*\* (включая подкожную форму) в монотерапии или комбинации со стандартными сБПВП должен применяться в адекватных дозах;

- пошаговая интенсификация терапии (step-up), заключающаяся в проведении монотетапии МТ (или комбинированнойй терапии МТ с СБПВП, и только при недостаточной ее эффективности терапии ГИПБ, так же жффективная как комбинированная терапия МТ (или сБПВП) и ГИБП (так называемая индукционная терапия), начиная с дебюта болезни

*- все ГИБП и тсБПВП (в комбинации с МТ) обладают сходнойй эффективностью и безопасностью [49,55-57,66,68,70,97-102,107]*

- алгоритм применения, клинические проявления инфузионных реакций и их профилактики на фоне лечения ГИБП представлены в ***приложении Г12и приложение Г13;***

***-*** *рекомендации, касающиеся предотвращения и дополнительного обследования пациентов с РА до начала терапии ГИБП и тсБПВП, суммированы в* ***приложение Г14 и Г15;***

* Лечение ГИБП или тсБПВП рекомендуется проводить в комбинации с МТ\*\* с целью увеличения эффективности терапии, возможна комбинация ГИБП или тсБПВП с другими сБПВП [55,66,107]

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1a)**

* + При наличии противопоказания для назначения и плохой переносимости МТ\*\* (включая подкожную форму препарата) и других сБПВП, возможно проведение монотерапии ГИБП, которые официально зарегистрированы для монотерапии РА, в первую очередь ингибиторами ИЛ-6 или тсБПВП (ингибиторы Янус киназ) [10,40,107-110].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательст 1b)**

* При отсутствии улучшения (критерии EULAR) через 3 месяца или не достижении ремиссии/низкой активности (в зависимости от выбранной цели терапии) через 6 месяцев от начала терапии ГИБП (или тсБПВП) рекомендуется «переключиться» (switch) на лечение ГИБП с другим механизмом действия или тсБПВП при «первичной» неэффективности терапии ГИБП или тсБПВП [10,40,111-113],

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 1b)**

* **При «вторичной» неэффективности «первого» ингибитора ФНО-α возможно «перключение» на другой ингибитор ФНО-α**

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 1b)**

* В случае достижения ремиссии (длительность не менее 12 месяцев на фоне терапии), следует отменить ГК (при невозможности продолжить их приема в дозе **≤** 5 мг/день), а затем начать тщательно контролируемое снижение («титрование») дозы ГИБП [114-123].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 1b)**

**Комментарии:**

**-** возможность снижения дозы (или отмена) ГИБП более вероятна у пациентов с ранним РФ/АЦЦП негативным вариантом РА [114];

- 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 обострению заболевания.

* При достижении длительной стойкой ремиссии (не менее 12 месяцев) после прекращения лечения ГИБП рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы сБПВП (по согласованию с пациентом) [38,40].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2b)**

***Комментарии:***

***-***  *у пациентов с развернутым РА отмена стандартных cБПВП, как правило приводит к обострению заболевания и не рекомендуется [119,124].*

**3.1.2 Рекомендации по применению биоаналогов ГИБП при РА [125-127]**

* Выбор оригинального ГИБП или его биоаналога для лечения пациентов рекомендуется проводить с учетом: мнения квалифицированного врача-ревматолога; принципов доказательной медицины (доказанная клиническая эффективность и безопасность биоаналога); поскольку. 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 согласия лечащего врача и пациента

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

**3.2. Хирургическое лечение.**

* Эндопротезирование или артродез суставов рекомендуется при наличии выраженных структурных изменений, сопровождающихся стойкой болью и нарушениями функции суставов [128,129].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

* Проведение лечебной артроскопии рекомендуетсяпациентам с РА при наличии стойкого синовита сустава и отсутствии эффекта от консервативной терапии [10].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарии**: р*екомендации, касающиеся лечения пациентов с РА в периоперационном периоде, суммированы* ***в приложении Г16 и Г17.***

## 3.3. Другие методы лечения

* Рекомендуется проводить образование пациентов, том числе в рамках школ пациентов, страдающих РА [130-132].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарии:**

**-** *образовательные программы, направленные на поддержание трудоспособности и функционального статуса, уменьшение боли и снижение 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.

**4. Реабилитация**

* + С момента установления диагноза пациентам с РА рекомендуется назначение ЛФК, включая аэробные тренировки, сначала под руководством инструктора, затем дома с профессиональной поддержкой, которые следует сочетать с силовыми упражнениями, комплексами для улучшения подвижности кистей [133-141].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

**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, снижает риск коморбидных заболеваний в первую очередь сердечно-сосудистой системы.

* При функциональных ограничениях при РА целесообразна эрготерапия, обучающая правильному поведенческому стереотипу, как дополнение к медикаментозному лечению [134]

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарии:**

*- Эрготерапия 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.*

* При боли и/или деформациях суставов стопы рекомендуется использовать ортопедические стельки и ортопедическую обувь [10,140].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 4)**

* Бальнеотерапия рекомендуетсяв качестве дополнительного метода леченияпациентов с низкой активностью РА при наличии показаний [137]

**Комментарии:**

**-** *пациенты должны быть проинформированы о существующих физиотерапевтических методах, но поскольку доказательной базы их эффективности недостаточно, в выборе физиотерапевтического метода должны учитываться предпочтения пациента; бальнеотерапия может применяться у пациентов с РА с низкой активностью для уменьшения боли и улучшения функционального статуса.*

# 5. Профилактика и диспансерное наблюдение

* Для первичной профилактики прогрессирования РА пациентам рекомендуется избегать факторов, которые могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.), отказ от курения и ограничить прием алкоголя, избыточного потребления соли, поддержание нормальной массы тела, соблюдение гигиены полости рта [1,10].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарии:**

- курение, ожирение и периодонтит – факторы риска развития и прогрессирования РА, снижения эффективности лечения сБПВП и ингибиторами ФНО-α, увеличения летальности, в том числе обусловленной сердечно-сосудистыми заболеваниями [7].

* Вторичная профилактика прогрессирования РА и развития коморбидной патологии основана на подавлении активности воспаления и контроле традиционных кардиоваскулярных факторов риска [33,142-147].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарии***:*

*- достижение низкой активности или ремиссии приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов с РА [33]*

* В качестве основного метода оценки активности воспаления при РА рекомендуется применять индекс DAS28-СОЭ или DAS28-СРБ [20] **(Приложение Г2)**

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

* 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 и функциональные нарушения каждые 6 мес с помощью Опросника Состояния Здоровья (Health Assessment Questionnaire -HAQ) **(Приложение Г3)** [38]**.**

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарии:**

* *при оценке активности РА и эффективности проводимого лечения следует использовать критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS28-СОЭ или DAS28-СРБ, упрощенные (SDAI – Simplified Disease Activity Index) и клинический (CDAI – Clinical Disease Activity Index) индексы активности заболевания***.**

- для оценки ремиссии рекомендуется использовать критерии ACR/EULAR [10,20] **(Приложение Г2).**

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

**6.1. Коморбидность**

* Характер сопутствующих (коморбидных) заболеваний имеет важное значение для выбора тактики лечения с точки зрения, как эффективности, так и безопасности терапии. [33, 148,149]

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

6.1.1. Инфекция вирусом гепатита В и С

* Всем пациентам, являющимся носителями хронической (HBsAg++ve) и окультной (HBaAg-ve, Anti-HBc+ve, HBV DNA+ve) инфекции вирусом гепатита В, которые нуждаются в терапии ГИБП или тБПВП, необходимо проведение профилактической противовирусной терапия (энтекавир, тенофовир) [150-151].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2a)**

* У пациентов с излеченной инфекцией вирусом гепатита В (HBsAg-ve, Anti-HBc+ve, но HBV DNA-ve) профилактическое лечение не показано, за исключением планирования применения РТМ.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2a)**

* У пациентов, не получающих противовирусную терапию, рекомендуется назначать СУЛЬФ и ГХ, а не МТ и ЛЕФ [48]

**Уровень убедительности рекомендаций – B (уровень достоверности доказательств – 2)**

* **Эрадикация вируса гепатита С с использованием противовирусных препаратов прямого действия (ингибиторы протеаз) показана всем пациентам РА, яаляющихся носителями вируса гепатита С [152-155]**

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2b)**

**Комментарии:**

***- лечение целесообразно провести доназначения БПВП, ГИБП и тсБПВП***

* **У пациентов с РА, являющихся носителями инфекции вирусом гепатита С, лечение сБПВП не противопоказано, но должно проводится с осторожностью, в зависимости от тяжести поражения печени [151-155]**

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2b)**

**Комментарии:**

**- *лечение ГХ, СУЛЬФ следует избегать у пациентов с тяжелым поражением печени (классы Chid-Pugh B и C), а МТ и ЛЕФ при любом классе поражения по чени (Child-Pugh)***

* **Лечение ингибиторами ФНО-α относительно безопасно в кроткосрочной перспективе, но при длительной терапии требует тщательного мониторинга функции печени и вирусной нагрузки (количество РНК сируса гепатита С)**

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2b)**

* **Лечение РТМ относительно безопасно в кроткосрочное перспективе, но условно противопоказано при тяжелом поражении печени *(классы Chid-Pugh B и C) и* при длительной терапии требует тщательного мониторинга функции печени и вирусной нагрузки**

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 2b)**

* **Длительное лечение низкими дозами ГК негативно влияет на прогрессрование хронической инфекции вирусом гепатита С**

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)**

**6.1.2. Латентная туберкулезная инфекция**

• Всем пациентам с РА и латентной туберкулезной инфекцией перед назначением ГИБП и тсБПВП рекомендуется проводить профилактическое туберкулостатическое лечения изониазидом или рифампицином; лечение ГИБП рекомендуется начинать не раньше, чем через 1 месяц после начала туберкулостатической профилактики латентной туберкулезной инфекции. [156-158] **(Приложение Г18).**

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2b)**

**Комментарии:**

*- риск реактивации латентной туберкулезной инфекции на фоне лечения ГИБП и тсБПВП [159,160]: высокий: ИНФ\*\*, АДА\*\*, ГЛМ\*\*, ЦЗП\*\*; умеренный: ЭТЦ\*\*, АБЦ\*\*, ТЦЗ\*\*, СУЛЬФ\*\*; низкий: РТМ\*\* и тсБПВП*

6.1.3. Злокачественные новообразования

* Пациентам с РА, страдающим любыми злокачественными новообразованиями, лечение БПВП (за исключением ГХ\*\* и СУЛЬФ\*), ГИБП и тсБПВП рекомендуется приостановить на время проведения химиотерапии и радиотерапии и в последующем проводить при консультативной поддержке врача-онколога [10,48]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)**

* сБПВП, ГИБП и тсБПВП **у** пациентов с РА с немеланомным раком кожи и солидными опухолями в анамнезе рекомендуется применять с осторожностью [48].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

* У пациентов с РА, имеющих анамнестические данные о наличии лимфопролиферативных заболеваний, рекомендуется прием ГХ\*\*, СУЛЬФ\*\*, РТМ\*\*; лечение ингибиторами ФНО-α не рекомендуется; другие cБПВП, ГИБП и тсБПВП следует назначать с осторожностью [48].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

**6.1.4. Кардиоваскулярные заболевания**

* **РА — заболевание с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, включающих атеротромбоз, ХСН, нарушение ритма сердца, которые являются основными причинами летальности [10,32,176-178]**

**Уровень убедительности рекомендацийA (уровень достоверности доказательств 1a)**

* **У пациентов с РА следует проводить клинико-инструментальный скрининг наличия сердечно-сосудистой патологии.**

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарии:**

***- рекомендуется раннее и эффективное лечение РА с учетом кардиоваскулярной безопасности препаратов: доказаны положительные эффекты для МТ, ингибиторов ФНО-α, ГХ [179,180]***

***- необходимо избегать и минимизировать использование препаратов, повышающих ССР (ГК, НПВП, циклоспорина А) [181,182].***

***- лечение АД проводят в соответствии со степенью ССР и достижением целевых уровней липидов согласно рекомендациям Российского кардиологического общества.***

***- лечение дислипидемии проводят в соответствии со степенью ССР и достижением целевых уровней липидов соласно рекомендациям Российского кардиологического общества.***

***- ацетилсалициловую кислоту (Аспирин♠) следует использовать в соответствии с рекомендациями для кардиоваскулярной профилактики в общей популяции, в основном при вторичной профилактике ССО.***

**6.2. Вакцинация**

* 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 [161-164].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2b)**

* Пациентам с РА проведение вакцинации против инфекции вирусом гепатита В, рекомендуется в группах высокого риска (медицинские работники и др.) [161-164].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2b)**

* 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 [161-164].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2b)**

* Проведение вакцинации живыми вакцинами (корь, краснуха, паротит, полиомиелит, ротавирусы, желтая лихорадка и др.) на фоне лечения ГИБП противопоказана [161-163].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 2b)**

**6.3. 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 [165].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

* 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 внутренних органов, на фоне оптимальной лекарственной терапии [73,166,167].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3) Комментарии:**

**- *рекоммендации, касающиеся применения противоревматических препаратов во время беременности и лактации суммированы в* Приложении Г16**

**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 [168-171].

**Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств 3)**

***Комментарии:***

* Функциональное состояние и прогноз у пациентов, находящихся под наблюдением у ревматологов, лучше, чем у врачей общей практики [172-175].
* Мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с РА позволяет снизить негативное влияние коморбидной патологии на течение заболевания, эффективность фармакотерапии и прогноз заболевания.

7.1. 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
* программная терапия (курсовое лечение) с применением ГИБП и селективных иммунодепрессантов в условиях круглосуточного и дневного стационара.

**7**.2. Критерии выписки пациентов из стационара

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

**7.3. Постановка диагноза**

Диагноз РА следует стремиться поставить как можно раньше, желательно в течении первых 1-3 месяца от появления первых симптомов болезни [10,11]. Для постановки диагноза рекомендуется учитывать классификационные критерии РА ACR/EULAR [18] *(***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 [18] 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 [183]
* 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.

7.4. Примеры формулировки клинических диагнозов:

* РА серопозитивный, развернутая стадия, активность 2, эрозивный (рентгенологическая стадия II), АЦЦП позитивный, ФК-II, (М05.8).
* РА серонегативный, ранняя стадия, активность 3, неэрозивный (рентгенологическая стадия 1), АЦЦП позитивный, ФК-I, (М06.0).
* РА серопозитивный, поздняя стадия, актиность – 3 с системными проявлениями (ревматоидные узелки), эрозивный (рентгенологическая стадия III), АЦЦП позитивный, ФК- II, осложнения: вторичный амилоидоз с поражением почек, (М05.3).
* Вероятный РА, серонегативный, ранняя стадия, активность – 2, неэрозивный (рентгенологическая стадия 1), АЦЦП негативный, ФК – I, (М06.9).

7.5. 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 |

**Приложения**

**Приложение А1. Состав рабочей группы**

* 1. Насонов Евгений Львович – президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор мед наук, профессор, академик РАН, г. Москва (руководитель)
  2. Лила Александр Михайлович - директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор мед наук, профессор, г. Москва
  3. Каратеев Дмитрий Евгеньевич - руководитель Московского областного ревматологического центра, профессор кафедры терапии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», доктор медицинских наук, г. Москва.
  4. Мазуров Вадим Иванович - 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, академик РАН, г. Санкт-Петербург
  5. Амирджанова Вера Николаевна – руководитель лаборатории изучения качества жизни и восстановительного лечения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, г. Москва.
  6. Белов Борис Сергеевич – руководитель лаборатории изучения роли инфекций ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, 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.
  9. Дубинина Татьяна Васильевна – заведующая лабораторией медико-социальных проблем в ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», кандидат медицинских наук, г. Москва.
  10. Жиляев Евгений Валерьевич – Медцентр ЕМЦ, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва
  11. Каратеев Андрей Евгеньевич – руководитель лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, г. Москва.
  12. Кошелева Надежда Михайловна – старший научный сотрудник лаборатории сосудистой ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», кандидат имедициских наук, г. Москва.
  13. Лукина Галина Викторовна –ГБУЗ Московский городской научный центр ДЗМ, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.
  14. Муравьев Юрий Владимирович - руководитель лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.
  15. Попкова Татьяна Валентиновна – руководитель лаборатория системных ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медици нских наук, л. Москва.
  16. Лисицина Татьяна Андреева – ведущий научный сотрудник лаборатории сосудистой ревматологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, г. Москва.
  17. Чичасова Наталья Владимировна – профессор кафедры ревматологии ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.
  18. Пчельникова Полина Игоревна – член Президиума ОООИ «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда»», член Правления EULAR PARE, 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** |
| **1а** | 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 |
| **2а** | 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 Пб. 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 1а, 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 |
| **В** | 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 |
| **С** | 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 –** не реже одного раза в 3 года.

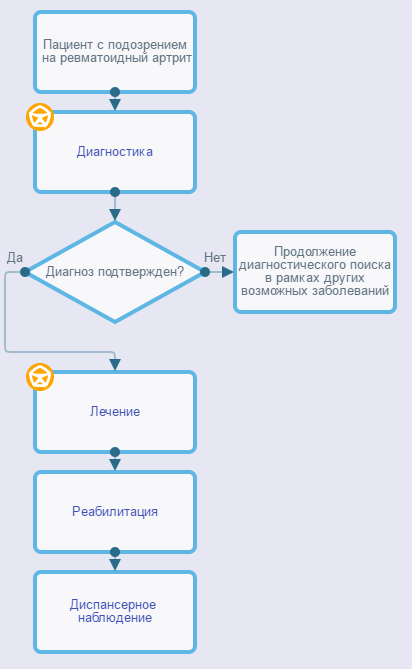
**Приложение А3. Связанные документы**

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 – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Ревматоидный артрит – довольно распространенное заболевание, в России им страдает около 1% населения. Заболеть ревматоидным артритом может и ребенок, и взрослый, но преимущественно заболевание развивается у женщин активного возраста (женщины заболевают ревматоидным артритом в 2-3 раза чаще, чем мужчины). Пик начала заболевания – 40-55 лет.

Врачам до сих пор не ясно, что является причиной заболевания. Известно, что некоторые люди генетически предрасположены к ревматоидному артриту, однако болезнь не передается от родителей к детям. У некоторых пациентов болезнь начинается после перенесенной инфекции, чаще всего носоглоточной. В то же время поиски специфического микроорганизма, вызывающего ревматоидный артрит, не привели к успеху, поэтому нет оснований считать эту болезнь инфекционной. Доказано, что курение и периодонтит (воспаление тканей, окружающих корень зуба), увеличивают риск развития ревматоидного артрита. Примерно у трети пациентов первые симптомы появляются без видимой причины.

Несмотря на то, что истинная причина ревматоидного артрита неизвестна, ученым-медикам удалось выявить многие основные механизмы развития болезни. При ревматоидном артрите нарушается работа иммунной системы. 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 терапия заключается 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 и, органы. Поэтому ревматоидный артрит относят к системным (поражающим весь организм, а не какой-либо один 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 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. Из-за ревматоидного артрита может развиться атеросклероз, который нередко приводит к инфаркту миокарда или инсульту, укорачивая продолжительность жизни на 8-10 лет.

Основными симптомами в начале болезни, как правило, являются боль, отек, утренняя скованность в симметричных суставах кистей, лучезапястных суставов, они могут становиться горячими на ощупь. Со временем в процесс могут вовлекаться стопы, голеностопные, коленные, локтевые суставы. У некоторых пациентов, наоборот, первыми поражаются суставы ног (коленные, голеностопные), и только потом – руки. Эти признаки легко спутать с симптомами других заболеваний суставов, поэтому точный диагноз устанавливает только врач-ревматолог на основании детального клинического осмотра, инструментального обследования и 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.

Симптомы ревматоидного артрита обычно бывают стойкими и без лечения не исчезают, но на короткое время в начале заболевания возможны периоды некоторого улучшения самочувствия. Спонтанная 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 чаще 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. Иногда к ревматоидному артриту присоединяется «синдром Шегрена» – при этом заболевании воспаляются железы глаз и слизистой рта, что приводит к сухости этих органов. 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. Иногда повышается (при обострениях) и понижается число лейкоцитов (белых кровяных клеток).

Такое разнообразие симптомов и вариантов болезни нередко делает диагностику сложной, поэтому хочется еще раз подчеркнуть: грамотно установить 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 позже. За эти полгода в воспалительный процесс часто вовлекаются новые суставы, в них формируются необратимые изменения (эрозии, контрактуры). Поэтому раннее обращение к ревматологу и раннее начало терапии – ключевой момент для успешного лечения. По современным рекомендациям, для максимальной эффективности терапию нужно начинать в течение 6-12 недель от появления первых симптомов.

Ревматолог проводит осмотр суставов, кожи, других органов и систем. Затем назначает определенный спектр анализов и другие методы исследования – в частности, рентген, УЗИ и другие. Диагноз ставится на основании степени 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 и С-реактивного белка.

К сожалению, абсолютно специфических (патогномоничных) признаков ревматоидного артрита не существует, однако при обнаружении ревматоидного фактора и антител к цитруллинированным белкам вероятность ревматоидного артрита сушественно повышается. Поэтому диагностика всегда осуществляется по комплексу данных, полученных при обследовании, а не с помощью какого-либо одного анализа или исследования.

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

**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 – вспомогательные и без медикаментозного лечения не способны существенно повлиять 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 половины 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 сих пор остается открытым.

Основные лекарства для лечения ревматоидного артрита – базисные противовоспалительные препараты. К ним относят большое число разнообразных по химической структуре и фармакологическим свойствам лекарственных средств, таких как, метотрексат\*\*, лефлуномид\*\*, сульфасалазин\*\* и гидроксихлорохин\*\*. Их объединяет способность в большей или меньшей степени и за счет различных механизмов подавлять воспаление и/или патологическую активацию системы иммунитета.

Наиболее эффективный базисный противовоспалительный препарат – метотрексат\*\*, с него 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 дольше), но зато является очень стойким. Максимальное улучшение достигается обычно к шестому месяцу лечения, хороший клинический эффект наблюдается у двух третей 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 переносится, однако требует контроля показателей крови и функции печени.

Современным методом лечения ревматоидного артрита является применение так 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 для лечения ревматоидного артрита зарегистрировано несколько генно-инженерных биологических препаратов: инфликсимаб\*\*, адалимумаб\*\*, этанерцепт\*\*, голимумаб\*\*, цертолизумаб, абатацепт\*\*, тоцилизумаб\*\*, ритуксимаб\*\*. ГИБП применяются в виде подкожных инъекций или внутривенных вливаний. В настоящее время все шире применяются таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, ингибирующие активность Янус киназы (тафацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб), которые назначаются в виде таблеток, но по действию они близки к генно-инженерным биологическим препаратам.

Быстрый противовоспалительный эффект могут давать глюкокортикоидные гормоны. Обычно такие 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 отменяют при достижении эффекта. Существует мнение о том, что глюкокортикоидная гормональная терапия опасна, но оно в целом не обосновано. В то же время глюкокортикоидные гормоны требуют очень грамотного обращения (например, нельзя быстро отменять препарат), поэтому решение о назначение глюкокортикоидной терапии принимается индивидуально у каждого пациента.

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 многим пациентам отменяют. В то же время значительное число пациентов, особенно с тяжелой стадией ревматоидного артрита, вынуждены продолжать лечение НПВП длительно из-за постоянной боли.

Нередко пациенты самостоятельно начинают принимать эти лекарства и считают, что они хорошо помогают. Однако надо иметь в виду, что НПВП справляются с симптомами, но не оказывают влияния на прогрессировавние болезни. Кроме того, они могут вызывать язву желудка и желудочно-кишечные кровотечения, повышение артериального давления и другие нежелательные эффекты. В зоне риска – пожилые пациенты, курящие, страдающие заболеваниями желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Поэтому для назначения или смены НПВП нужна консультация ревматолога.

**Наблюдение за состоянием пациента и контроль безопасности лечения**

Лечение ревматоидного артрита медикаментозными препаратами может давать очень хорошие результаты, но требует регулярного контроля со стороны квалифицированного ревматолога.

Разработана специальная система такого контроля. Для получения наилучших результатов терапии ревматолог осуществляет периодическую оценку ее эффективности. Пациент должен посещать врача не реже чем раз в 3 месяца в начале лечения. Он также сдает анализы крови и ежегодно делает рентгеновские снимки суставов, чтобы врач мог оценить течение болезни.

В зависимости от активности воспалительного процесса и других показателей схема лечения по решению ревматолога может корректироваться (снижается или повышается доза лекарств, добавляются или меняются 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 раз в полгода. 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 кабинета терапии генно-инженерными биологическими препаратами под наблюдением врача. Все генно-инженерные биологические препараты и таргетные синетические базисные противовоспалительные препараты (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб) 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 употребление пить алкоголь. Целесообразно избегать контакт с инфицированными пациентами. Большинство противовоспалительных препаратов не совместимы с беременностью (она возможна после отмены лечения).

Существует ряд методов, улучшающих переносимость некоторых лекарств. Для уменьшения негативного влияния на желудок вместе с НПВП могут назначать ингибиторы протонной помпы – но их прием требует контроля со стороны врача. Для улучшения переносимости метотрексата\*\* рекомендуют применение фолиевой кислоты\*\*. При назначении глюкокортикоидов параллельно прописывают препараты кальция, витамина D и другие средства для профилактики остеопороза – ослабления костной ткани, которое может возникать при длительной терапии глюкокортикоидами. Для защиты от инфекций применяются специальные вакцины.

К сожалению, во многих случаях пациенты с излишней опаской относятся к лекарственной терапии, считая, что «химия одно лечит, другое калечит». Это в корне неверно по целому ряду причин. Во-первых, несмотря на возможное возникновение нежелательных реакций, вероятность их развития относительно невелика. 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, пациентам рекомендуют следить за питанием и выполнять лечебные упражнения.

Диета пациента, страдающего ревматоидным артритом, должна быть полноценной, с достаточным количеством белка, кальция и витамина Д. Это важно по нескольким причинам:

* при активном воспалении в организме повышен расход энергии и белка
* при ревматоидном артрите быстро развиваются мышечные атрофии (резкое похудание и ослабление мышц), которые способствуют деформации суставов;
* противовоспалительные препараты способны ослаблять слизистую оболочку желудка и кишечника, и естественная защита в этом случае – достаточное количество белка в пище;

Полноценное питание, с достаточным содерданием витамина D и кальция – профилактика остеопороза (нарушения структуры костной ткани, сопровождающего артрит). Предпочтение отдается белкам животного происхождения – это молоко, кисломолочные продукты, сыр, яйца, мясо, рыба. Следует избегать острых блюд. Блюда из мяса и рыбы лучше варить, готовить на пару, тушить или запекать. Рекомендуется обеспечить рацион растительными маслами, содержащими полиненасыщенные жирные кислоты – это может способствовать более благоприятному течению воспалительного процесса. Рекомендуется достаточное количество овощей, несладких фруктов и ягод.

Регулярные физические упражнения помогают поддерживать подвижность суставов и укрепляют мышцы. Важно тренироваться правильно, чрезмерная нагрузка или неправильное выполнение упражнений может навредить суставам.

Оптимальный вид физической активности для пациентов с РА – плавание, поскольку оно устраняет гравитационную нагрузку на суставы.

Настоятельно рекомендуется участие в специальных школах для пациентов с ревматоидным артритом. В рамках таких школ эксперты рассказывают о лечении, упражнениях, эрготерапии, о психологических аспектах заболевания, о защите прав пациентов, об их насущных проблемах и главных вопросах, которые беспокоят большинство пациентов. Информация о заболевании и понимание того, как его можно контролировать, играют важную роль в успешном лечении и сохранении качества жизни.

# Приложение Г.

|  |  |
| --- | --- |
| Приложение Г1. Классификационные критерии РА (ACR/EULAR) [18] | Баллы |
| А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании) (0-5 баллов)  - 1 крупный сустав  - 2-10 крупных суставов  - 1-3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)  - 4-10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)   >10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав) | 0  1  2  3  5 |
| 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. Определение активности РА [20].

 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 - 2,6 **≤** DAS28 **≤** 3,2
* Умеренная активность –3,2 < DAS28 **≤** 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 прежде всего CDAI и SDAI, т.к. они предпочтительнее DAS28:

* SDAI (Simplified Disease Activity Index) - упрощенный индексактивности болезни
* CDAI (Clinical Disease Activity Index) – клинический индекс активностиболезни

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\*[44]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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  -Упадацитиниб | Оригинальные ГИБП (биологические БПВП)  Ингибиторы ФНО-α:  - Инфликсимаб\*\*  - Адалимумаб\*\*  - Голимумаб\*\*  - Цертолизумаба пэгол\*\*  - Этанерцепт\*\*  Ингибиторы ИЛ6:  - Тоцилизумаб\*\*  -Сарилумаб\*\*  Анти CD20 моноклональные антитела: - Ритуксимаб\*\*  ГИБП с другим механизмом действия:  - 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. Общая характеристика базисных противовоспалительных препаратов применяемых для лечения РА**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Препараты** | **Молекулярная мишень** | **Структура** | **Нежелательные лекарственные реакции** | **Комментарии** |
| Стандартные (синтетические) базисные противовоспалительные препараты | | | | |
| Метотрексат  (10-30 мг/нед) | Дегилрофолат редуктаза и другие фолат-зависимые ферменты | Синтетическая молекула | Тошнота, рвота, стоматит, повышение печеночных ферментов, супрессия кроветворения, пневмонит (очень редко) | Препарат «первой линии» |
| Сульфасалазин (2-4 г/день) | Не ясно | Синтетическая молекула | Кожные реакции гиперчувствительности, тошнота, рвота, диарея, агранулоцитоз, азоспермия, лекарственная волчанка | Препарат «второй линии»  Возможно назначение в комбинации с МТ; возможно продолжение лечения во время беременности |
| Лефлуномид (20 мг/день) | Дегидрооротат-  дегидрогеназа | Синтетическая молекула | Диарея, артериальная гипертензия, реакции гиперчувствительности, увеличение печеночных ферментов, лейкоцитопения | Препарат «второй линии»  Комбинированная терапия с МТ не рекомендуется из-за наратсаний риска гепатотоксичности |
| Гидроксихлоро-хин (200-400 мг/день) | Не ясно | Синтетическая молекула | Ретинопатия | Препарат «третьей линии».  Может назначаться в комбинации с МТ для увеличения эффективногсти терапии и снижегия риска кардиоваскулярной патологии и метаболических нарушений (инсулинорезистеность и др.) |
| Таргетные (синтетические) базисные противовоспалительные препараты | | | | |
| Тофацитиниб (10 мг/день) | JAK3>1>2 | Синтетическая молекула | Инфекции, реактивация туберкулеза, герпес, цитопения (включая анемию), гиперлипидемия, увеличение КФК | Препарат «второй линии», который можно назначать при недостаточной эффективности монотерапии МТ  Следует применять в комбинации с МТ  Может применяться в качестве монотерапии  На фоне лечения отмечено увеличения риска герпетической инфекции |
| Барицитиниб (2-4 мг/день) | JAK 1/2 | Синтетическая молекула | Инфекции, реактивация туберкулеза, герпес, цитопения (включая анемию), тромбоцитоз, гиперлипидемия, увеличение КФК, риск венозных тромбозов? | Препарат «второй линии», который можно назначать при недостаточной эффективности монотерапии МТ  Следует применять в комбинации с МТ  Может применяться в качестве монотерапии  На фоне лечения отмечено увеличения риска герпетической инфекции и венозных тромбозов? |
| Упадацитиниб | JAK1 | Синтетическая молекула | Инфекции, реактивация туберкулеза, герпес, цитопенич (включая анемию), гиперлипидемия, увеличение КФК | Препарат «второй линии», который можно назначать при недостаточной эффективности монотерапии МТ  Следует применять в комбинации с МТ  Может применяться в качестве монотерапии  На фоне лечения отмечено увеличения риска герпетической инфекции и венозных тромбозов? |
| Генно-инженерные биологические препараты (Биологические базисные противовоспалительные препараты) | | | | |
| Ингибиторы ФНО-α | | | | |
| Этанерцепт (50 мг в неделю)  Инфликсимаб  (3-10 мг/, в/в)  Адалимумаб (40 мг каждые 2 недели, п/к)  Голимумаб (20-100 мг 1 раз в 4 недели, п/к)  Цертолизумаб (200 мг | ФНО  ФНО-α |  | Инфекции, реактивация туберкулеза, псориазиформные поражение кожи, аутоиммунные волчаночно-подобные реакции, инъекционные и инфузионные реакции, демиелинизиру-ющие заболеваний ЦНС | Препарат «второй линии»  Отдавать предпочтение у пациентов, имеющих риск реактивации туберкулезной инфекции и бессимптомным носителям вируса гепатита С.  Может назначать в виде монотерапии  Препарат «третьей линии»  Применяется в виде внутривенных инфузий только в комбинации с МТ  Препарат «второй линии»  Зарегистрирован для монотерапии  Препарат «второй линии»  Отдавать предпочтение у пациентов с массой тела более 100 кг в дозе 100 мг  Препарат «второй линии»  Отдавать предпочтение у женщин при наличии и планировании беременности |
| Ингибиторы ИЛ-6 рецепторов | | | | |
| Тоцилизумаб  (4-8 мг/кг каждые 4 недели, в/в или 162 мг/неделя, п/к  Сарилумаб (150 -200 мг каждые 2 недели, п/к | ИЛ-6 рецептор | Гуманизиро-ванные мАТ | Инфекции, реактивация туберкулеза, перфорация кишечника, реакции гиперчувствительности, нейтропения, инъекционные и инфузионные реакции, гиперлипидемия, нейтропения | Препараты «второй линии»  Отдавать предпочтение у пациентов с очень высокой лабораторной активностью (СРБ>100 мг%, выраженной анемией воспаления, риском развития или наличием амилоидоза и при необходимости монотертапии  Не назначать пациентом с дивертикулезом кишечника  Переключение на САР позволяет преодолеть резистентность к ТЦЗ |
| Препараты, вызывающие деплецию CD20 В лимфоцитов | | | | |
| Ритуксимаб (1000- мг 2 раза с промежутком 14 дней, повторные курсы через 6 месяцев, в/в) | CD20 | Химерные мАТ | Инфекции, реакции гиперчувствительности, нейтропения, реактивацими инфекции вирусом гепатита В | Препарат «второй» линии.  Отдавать предпочтение у пациентов с очень высокими титрами АЦЦП/РФ, системными проявлениями (ревматоидный васкулит, ИЗД, синдром Шегрена), наличием противопоказаний для назначения ингибиторов ФНО-α, (аутоиммунные нарушения, криоглобулинемия, лимфопролифефратив-ные заболевания в анамнезе, заболевания ЦНС, риск реактивации туберкулезной инфекции)  Для поддержания эффективности необходимы повторные курсы не ранее чем через 6 месяцев после первой инфузии.  При проведении инфузий РТМ необходима премедикации ГК  Для поддержания эффекта возможно назначение низкой дозы препарата (500 мг 2 раза с промежутком 14 дней) |
| Блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов | | | | |
| Абатацепт (500-1000 мг, каждые 4 недели, в/в, 125 мг/неделя, п/к | CD80/86 | Рекомбинан-тный CTLA4 | Инфекции, реактивация туберкулеза, лейкоцитопения, инъекционные и инфузионные реакции | Препарат «второй линии»  Отдавать предпочтение у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений, в том числе реактивации туберкулезной инфекции |

# 

# Приложение Г6. Рекомендации по лабораторному мониторингу пациентов с РА, получающих противоревматическую терапию [22]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Печеночные ферменты (АСТ и АЛТ) | Нейтрофилы и тромбоциты | Липиды | Креатинин |
| Метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин | В начале: каждые 2-4 недели  Через 1-3 месяца: каждые 1-3 месяца  Через 6-12 месяцев: каждые 3 месяца или в зависимости от клинических показаний | В начале: каждые 2-4 недели  Через 1-3 месяца: каждые 1-3 месяца  Через 6-12 месяцев: каждые 3 месяца или в зависимости от клинических показаний | Не требуется | В начале: каждые 2-4 недели в первые 3 месяца, каждые 8-12 недель через 6-12 месяцев, затем каждые 12 недель |
| Глюкокортикоиды | Не требуется | Не требуется | В начале: через месяц после начала терапии  Через 1 месяца: каждые 1-3 месяца  Через 6-12 месяцев: каждые 6-12 месяцев | Не требуется |
| Ингибиторы ФНО-α | Если ингибиторы ФНО-α применяются в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ | Если ингибиторы ФНО-α применяются в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ | Не требуется | Если ингибиторы ФНО-α применяется в виде монотерапии, мониторинг печеночных ферментов не требуется  Если ингибиторы ФНО-α применяются в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ |
| Ритуксимаб | Если РТМ применяется в виде монотерапии, мониторинг АСТ и АЛТ не требуется. Если РТМ применяется в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ | Если РТМ применяется в виде монотерапии, каждые 2-3 месяца  Если РТМ применяется в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ | Не требуется | Если РТМ применяется в виде монотерапии, мониторинг не требуется  Если РТМ применяются в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ |
| Тоцилизумаб | Если ТЦЗ применяется в виде монотерапии, в начале: каждые 4-8 недель, через 1-2 месяца, каждые 3 месяца Если ТЦЗ применяется в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ | Если ТЦЗ применяется в виде монотерапии, в начале: каждые 4-8 недель, через 1-2 месяца, каждые 3 месяца  Если ТЦЗ применяется в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ | В начале: каждые 4-8 недель, через 1-2 месяца, каждые 6 месяца | Если ТЦЗ применяется в виде монотерапии, мониторинг не требуется  Если ТЦЗ применяются в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ |
| Абатацепт | Если АБЦ применяется в виде монотерапии, мониторинг АСИ и АЛТ не требуется. Если АБЦ применяется в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ | Если АБЦ применяется в виде монотерапии, мониторинг не требуется Если АБЦ применяется в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ | Не требуется | Если АБЦ применяется в виде монотерапии, мониторинг не требуется  Если АБЦ применяются в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ |
| Ингибиторы Янус киназ | Если ингибиторы Янус киназ применяется в виде монотерапии, мониторинг АСТ и АЛТ не требуется  Если ингибиторы Янус киназ применяется в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ | Если ингибиторы Янус киназ применяется в виде монотерапии, в начале: каждые 4-8 недель, через 1-2 месяца, каждые 3 месяца  Если ингибиторы Янус киназ применяется в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ | В начале: каждые 4-8 недель, через 1-2 месяца, каждые 6 месяца | Если ингибиторы Янус киназ применяется в виде монотерапии, мониторинг не требуется  Если ингибиторы Янус киназ применяются в комбинации с МТ, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ |

# Приложение Г7. Нестероидные противовоспалительные препараты, использующиеся для лечения РА [10]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Препараты** | **Разовая доза, мг** | **Время действия, ч** | **Лекарственная форма** | **Максимальная суточная доза, мг** |
| Амтолметин гуацил | 600 | 6–8 | П/о | 1800 |
| Ацеклофенак | 100–200 | 12 | П/о, местные | 200 |
| Диклофенак | 50–100 | 8–12 | П/о, в/м, местные | 150 |
| Ибупрофен | 200–400 | 6–8 | П/о, местные | 2400 |
| Кетопрофен | 50–100 | 6–12 | П/о, в/в, в/м, местные | 200 |
| Мелоксикам | 7,5–15 | 24 | П/о в/м, свечи | 15 |
| Метамизол натрия | 250–1000 | 4–6 | П/о, в/в, в/м, свечи | 2000 |
| Нимесулид | 100–200 | 12 | П/о, местные | 400 |
| Пироксикам | 10–20 | 24 | П/о | 40 |
| Целекоксиб | 100–400 | 12–24 | П/о | 400 |
| Эторикоксиб | 60–90 | 24 | П/о | 120 |

*Примечания*: п/о — пероральные формы (таблетки, капсулы, суспензии, порошки для приготовления раствора); местные — препараты для накожного нанесения (мази, гели, спрей).

**Приложение Г8. Основные осложнения, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов [10]**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Осложнение** | **Типичные клинические проявления** | **Диагностика** |
| НПВП-гастропатия | Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ | Эзофагогастродуоденоскопия |
| НПВП-ассоциированная диспепсия | Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП | Наличие жалоб при отсутствии эзофагогастродуоденоскопических изменений |
| НПВП-энтеропатия | Сочетание железодефицитной анемии и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии, кишечное кровотечение или непроходимость | Видеокапсульная эндоскопия, маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.) |
| Артериальная гипертензия | Повышение АД, снижение эффективности антигипертензивных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревра-щающего фермента и др.) | Суточное мониторирование АД |
| Острые тромботические нарушения | ИМ, ишемический инсульт, коронарная смерть | Ухудшение течения ИБС |
| Нефротоксические реакции | Задержка жидкости, снижение скорости клубочковой фильтрации, развитие острой почечной недостаточности и прогрессирование ХБП | Контроль скорости клубочковой фильтрации |
| Послеоперационное кровотечение | Повышенная кровоточивость после операции | Увеличение времени свертывания крови, тщательный контроль кровопотери |

**Приложение Г9. Алгоритм назначения нестероидных противовоспалительных препаратов [10]**

**Ы Выпускающему редактору! Левая верхняя ячейка пустая. ИВК 22.01.2017 19:48 Ы**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **ССС, риск осложнений** | | |
| **низкий** | **от умеренного до высокого** | **очень высокий\*** |
| **ЖКТ, риск осложнений** | Низкий | Любые НПВП | НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, низкие дозы ибупрофена (≤1200 мг/сут) | Избегать назначения любых НПВП |
| Умеренный | Неселективные НПВП + ИПП, селективные НПВП | Напроксен + ИПП или целекоксиб |
| Высокий | Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП | Целекоксиб + ИПП |

\*ИМ или ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, ИБС, СД 2-го типа с поражением органов-мишеней, ХСН ≥2 по NYHA.

# Приложение Г10. Нежелательные реакции, связанные с приемом метотрексата\*\*[10]

|  |  |
| --- | --- |
| 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 Г11. Рекомендации по профилактике и лечению нежелательных реакций, связанных с приемом МТ\*\*[10]**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Нежелательные лекарственные 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 Г12. Клинические проявления инфузионных реакций и гиперчувствительности (анафилаксия) на фоне лечения ГИБП [10]

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| НЛР | Кожные и слизистые | Респираторные | Желудочно-кишечные | Кардиологи-ческие | Другие |
| Стандартные инфузионные реакции | Приливы, зуд | Удушье, остановка дыхания (редко) | Боли в животе, тошнота, рвота, диарея | Тахикардия или брадикардия, гипотензия (редко), потеря сознания, кардиогенный шок, остановка сердца | Лихорадка, озноб, артральгии, миалгии, боли в спине |
| Немедленные реакции гиперчувстви-тельности и  анафилаксия | Крапивница, эритема, приливы, ангионевро-тический 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 | Металли-ческий вкус во рту, сокращение матки |

# 

# Приложение Г13. Профилактика и лечение инфузионных и анафилактических реакций [10]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 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, антигистаминные 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 |

Примечание: ИНФ\*\* -инфликсимаб; АДА\*\*-адалимумаб, МТ\*\*-метотрексат;

# 

# Приложение Г14. Рекомендации по предотвращению и лечения НЛР, развивающихся на фоне лечения ГИБП [10]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Нежелательные лекарственные 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 Г15. Рекомендации по дополнительному обследованию пациентов до начала терапии ГИБП

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

# 

# Приложение Г16. Фармакотерапия РА в периоперационном периоде [128,129]

|  |  |
| --- | --- |
| Препарат | Комментарии |
| Метотрексат\*\* | Безопасен |
| Лефлуномид\*\* | Нежелателен; длительный период полужизни |
| Гидроксихлорохин\*\* | Безопасен; снижает риск тромбозов |
| Глюкокортикоиды | Относительно безопасны; существенно увеличивают риск инфекций в послерперационном периоде |
| Ингибиторы Янус киназ | Не известно |
| Ингибиторы ФНО-α | Относительно безопасны; увеличивают риск инфекций в послеоперационном периоде |
| 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 |

# 

# Приложение Г17. Рекомендации по времени проведения оперативных вмешательств на фоне лечения ГИБП [23]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Интервал дозирования | Период, во время которого возможно проведение оперативного вмешательства (по отношению к введению последней дозы ГИБП) | Период полужизни ГИБП |
| Адалимумаб | Каждые 2 нед | Неделя 3 | 14 |
| Абатацепт | Ежемесячно (в/в)Еженедельно (п/к) | Неделя 5Неделя 2 | 1414 |
| Цертолизумаб | Каждые 2 неделиКаждые 4 недели | Неделя 3Неделя 5 | 14 |
| Этанерцепт | Еженедельно | Неделя 2 | 3 |
| Голимумаб | Каждые 4 недели | Неделя 5 |  |
| Инфликсимаб | Каждые 4, 6 и 8 недель | Недели 5, 7 и 9 | 9 |
| Ритуксимаб | 2 дозы с промежутком 2 недели, повторный курc не раньше, чем через 6 месяцев | Месяц 4 или 7 | 18 |
| Тоцилизумаб (4 мг/кг м 8 мг/кг, в/в))Тоцилизумаб(п/к) | Каждые 4 неделиКаждую неделю | Неделя 5Неделя 3 | 13 |

# Приложение Г18. Рекомендации по лечению латентной туберкулезной инфекции [150]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препараты | Доза | Длительность | Комментарий |
| Изониазид | 5-10 мг/кг/день в максимальной дозе 300 мг/день. Рекомендуется использовать 270 доз | 6-9 мес | Первая линия (WHO) |
| Рифампицин | 10 мг/кг/день в максимальной дозе 600 мг/день. Рекомендуется использовать по крайней мере 120 доз | 4 месяца | Рекомендуется пациентов в возрасте около 50 лет, с заболеваниями печени и непереносимостью изониазида |
| Изониазид + рифампицин | Изониазид: 5 мг/кг (максимально 300 мг/день)Рифампицин: 10 мг/кг/день (максимально т600 мг/день) | 3-4 месяца | Частота поражения печени, чем не фоне приема изониазида в течении 6-9 месяцев |

**Приложение Г19 Применение лекарственных препаратов до и во время беременности и лактации [10].**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **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 | С осторож-ностью | 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 | да1 |
| Метотрексат <20мг/нед (фолиевая кислота 5мг/сут) | отменить за 3 месяца | нет | нет | нет | да1 |
| Сульфасалазин | да | да | да | да2 | да3 |
| Лефлуномид | нет. Отмывание холестирамином | нет | нет | нет данных | да1 |
| Инфликсимаб | да | да | отменить с 16-й недели | да1 | да1 |
| Этанерцепт | да | да | В II, но не в III | да1 | да1 |
| Адалимумаб | да | да | В II, но не в III | да1 | да1 |
| Цертолизумаб пегол | да | да | да1 | да1 | нет данных |
| Голимумаб | нет данных | нет данных | нет данных | нет данных | нет данных |
| Ритуксимаб | отменить за 6 мес | нет4 | нет | нет данных | нет данных5 |
| Тоцилизумаб  Сарилумаб | отменить за 3мес | нет4 | нет | нет данных | нет данных5 |
| Абатацепт | нет | нет4 | нет | нет данных | нет данных5 |
| Ингибиторы Янус киназ | нет данных | нет данных | нет данных | нет данных | нет данных |

# 1Данные 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. Вероятно, безопасно.

# Приложение Г20. Коды АТХ и фармакотерапевтические группы синтетических БПВП и ГИБП

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| МНН | Фармакотерапевтическая группа Государственного реестра лекарственных средств | Код АТХ ВОЗ |
| Метотрексат\*\* | противоопухолевое средство - антиметаболит | L01BA01 |
| Лефлуномид\*\* | иммунодепрессивное средство | L04AA13 |
| Сульфасалазин\*\* | противомикробное и противовоспалительное кишечное средство | A07EC01 |
| Гидроксихлорохин\*\* | противомалярийное средство | P01BA02 |
| Инфликсимаб\*\* | антитела моноклональные | L04AB02 |
| Адалимумаб\*\* | антитела моноклональные | L04AB04 |
| Ритуксимаб\*\* | противоопухолевое средство - антитела моноклональные | L01XC02 |
| Этанерцепт\*\* | иммунодепрессивное средство- рекомбинантный белок | L04AB01 |
| Голимумаб\*\* | антитела моноклональные | L04AB06 |
| Цертолизумаба пэгол\*\* | антитела моноклональные | L04AB05 |
| Тоцилизумаб\*\* | антитела моноклональные | L04AC07 |
| Сарилумаб | антитела моноклональные | L04AC14 |
| Абатацепт\*\* | иммунодепрессивное средство | L04AA24 |
| Тофацитиниб | иммунодепрессивное средство | L04AA29 |
| Барицитиниб | имммуносупрессивное средство | L04AA37 |
| Упадацитиниб | иммуносупрессивное средство | L04AA44 |

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; 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
  3. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. Lancet. 2017;389(10086):2328-2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1
  4. McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2018;17(11):1115-1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001
  5. Firestein GS. Kelley and Firestein’s Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. 2016 1115–66
  6. Cutolo M, Kitas GD, van Riel PLCM. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. Semin Arthritis Rheum 2014; 43:479–488. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.08.004>
  7. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018; 32(2):174-187. doi: 10.1016/j.berh.2018.10.005.
  8. Фоломеева OM, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическаяревматология. 2008;46(4):4-13. DOI:10.14412/1995-4484-2008-52
  9. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 г. Статистические материалы, часть IV, Москва.2018.https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god
  10. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с
  11. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. Ann Rheum Dis 2017;76:948–59. 10.1136/annrheumdis-2016-210602
  12. van Steenbergen HW, Aletaha D, Beaart-van de Voorde LJJ, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis Ann Rheum Dis 2017; 76: 491-496
  13. Turesson C. Rheumatoid vasculitis: An update. Curr Opin Rheumatol. 2015;27:63–7
  14. Patel R, Akhondi H. Felty Syndrome. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-2019 Oct 30.
  15. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(10):603-618. doi: 10.1038/s41584-018-0081-
  16. 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
  17. 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; 5;3(1):e000406. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000406
  18. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, et al. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569–8c1.
  19. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Ann Rheum Dis. 2014;73(1):114–23
  20. 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.
  21. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 ACR-EULAR Classification Criteria for primary Sjögren’s Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. Arthritis Rheumatol. 2017;69:35–45.
  22. Rigby WFC, Lampl K, Low JM, Furst DE. Review of Routine Laboratory Monitoring for Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Biologic or Nonbiologic DMARDs. Int J Rheumatol. 2017;2017:9614241. doi: 10.1155/2017/9614241
  23. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, Chan C, Yusuf MA, Litwic A, Smolen S, Topliffe J, Bennett S, Humphreys J, Green M, Ledingham J. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. Rheumatology (Oxford). 2019;58(2):372. doi: 10.1093/rheumatology/key298
  24. Malaviya A, Ledingham J, Bloxham J et al on the behalf of the BSR Clinical Affairs Committee & Standards, Audit and Guidelines Working Group and the BHPR. The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis (Executive summary). Rheumatolpgy (Oxford) 2014; 53 (10): 1914.
  25. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol 2017; 13:234–243
  26. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, et al., The Working Group on the Rituximab Consensus Statement. Consensus Statement on the Use of Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. Ann Rheumc Dis 2007; 66, 143-150. http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.061002
  27. Möller I, Loza E, Uson J, Acebes C, Andreu JL, et al. Recommendations for the use of ultrasound and magnetic resonance in patients with rheumatoid arthritis. Reumatol Clin. 2018;14(1):9-19. doi: 10.1016/j.reuma.2016.08.010
  28. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, van der Heijde D, Balint PV, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2013;72(6):804-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158
  29. D'Agostino MA, Terslev L, Wakefield R, Østergaard M, Balint P, et al. Novel algorithms for the pragmatic use of ultrasound in the management of patients with rheumatoid arthritis: from diagnosis to remission. Ann Rheum Dis. 2016;75(11):1902-1908. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209646.
  30. Sudol-Szopinska I, Jurik AG, Eshed I, et al. Recommendations of the ESSR arthritis subcommittee for the use of magnetic resonance imaging in musculoskeletal rheumatic disease. Semin Musculoskeletal Radiol 2015; 19: 396-411
  31. Lanas A, Boers M, Nuevo J. Gastrointestinal events in at-risk patients starting non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for rheumatic diseases: the EVIDENCE study of European routine practice. Ann Rheum Dis. 2015;74(4):675-81. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204155
  32. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):17-28. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209775
  33. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, 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(10):1767-80. doi: 10.3899/jrheum.141112
  34. Malochet-Guinamand S, Lambert C, Gossec L, Soubrier M, Dougados M. Evaluation of the Implementation of Guidelines on the Treatment of Osteoporosis in Patients with Rheumatoid Arthritis.J Rheumatol. 2019 Mar 15. pii: jrheum.180889. doi: 10.3899/jrheum.180889
  35. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(8):1095-1110. doi: 10.1002/acr.23279
  36. Организационная модель помощи лицам, страдающим депрессией в условиях территориальной поликлиники. Методические рекомендации. Под ред. В.Н. Краснова. М.,2000.
  37. Fiest KM, Hitchon CA, Bernstein CN et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2017; 23 (8): 425–434.
  38. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010; 69:631–637
  39. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: Российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-571. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-557-571>
  40. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, McInnes IB, Sepriano A, van Vollenhoven RF, de Wit M, Aletaha D, Aringer M, Askling J, Balsa A, Boers M, den Broeder AA, Buch MH, Buttgereit F, Caporali R, Cardiel MH, De Cock D, Codreanu C, Cutolo M, Edwards CJ, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gossec L, Gottenberg JE, Hetland ML, Huizinga TWJ, Koloumas M, Li Z, Mariette X, Müller-Ladner U, Mysler EF, da Silva JAP, Poór G, Pope JE, Rubbert-Roth A, Ruyssen-Witrand A, Saag KG, Strangfeld A, Takeuchi T, Voshaar M, Westhovens R, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020 Jan 22:annrheumdis-2019-216655. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-2166
  41. Scirè CA, Lunt M, Marshall T, et al. Early remission is associated with improved survival in patients with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. Ann Rheum Dis 2014;73: 1677-1682
  42. Norvang V, Sexton J, Kristianslund EK, Olsen IC, Uhlig T, et al. Predicting achievement of the treatment targets at 6 months from 3-month response levels in rheumatoid arthritis: data from real-life follow-up in the NOR-DMARD study. RMD Open. 2018 26;4(2):e000773. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000773
  43. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. Ann Rheum Dis 2016;75:1479–85. 10.1136/annrheumdis-2015-2083
  44. 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;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
  45. 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
  46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. 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

50. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Баринов АН, и соавт. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54:247-265. DOI:10.14412/1995-4484-2016-247-265

51. 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.

52. 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

53. 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.

54. Varrassi G, Alon E, Bagnasco M, Lanata L, Mayoral-Rojals V, et al. Towards an Effective and Safe Treatment of Inflammatory Pain: A Delphi-Guided Expert Consensus. Adv Ther. 2019;36(10):2618-2637. doi: 10.1007/s12325-019-01053-x.

55. 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

56. 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

57. Chatzidionysiou K, Emamikia S, Nam J, Ramiro S, Smolen J, et al. 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

58. 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

59. 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

60. 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

61. 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

62. 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

63. 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

64. 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

65. 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

66. 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

67. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология 2014; 52: 8-26.

68. Donahue KE, Schulman ER, Gartlehner G, Jonas BL, Coker-Schwimmer E, et al. Comparative Effectiveness of Combining MTX with Biologic Drug Therapy Versus Either MTX or Biologics Alone for Early Rheumatoid Arthritis in Adults: a Systematic Review and Network Meta-analysis. J Gen Intern Med. 2019;34(10):2232-2245. doi: 10.1007/s11606-019-05230-0.

69. Lopez-Olivo MA, Kakpovbia-Eshareturi V, des Bordes JK, Barbo A, Christensen R, Suarez-Almazor ME. Treating Early Undifferentiated Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Direct and Indirect Trial Evidence. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018 Sep;70(9):1355-1365. doi: 10.1002/acr.23474

70. Donahue KE, Gartlehner G, Schulman ER, Jonas B, Coker-Schwimmer E, Patel SV, Weber RP, Lohr KN, Bann C, Viswanathan M. Drug Therapy for Early Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Jul.

71. Gaujoux-Viala C, Rincheval N, Dougados M, et al. Optimal methotrexate dose is associated with better clinical outcomes than non-optimal dose in daily practice: results from the ESPOIR early arthritis cohort. Ann Rheum Dis 2017;6: 2054-2060

72. Bello AE, Perkins EL, Jay R, Efthimiou P. Recommendations for optimizing methotrexate treatment for patients with rheumatoid arthritis. Open Access Rheumatol. 2017;9:67-79. doi: 10.2147/OARRR.S131668

73. 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

74. 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

75. Visser K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative.Ann Rheum Dis 2009;68: 1086-1093

76. Bujor AM, Janjua S, LaValley MP, Duran J, Braun J, Felson DT. Comparison of oral versus parenteral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. PLoS One. 2019;14(9):e0221823. doi: 10.1371/journal.pone.0221823

77. Tornero Molina J, Calvo Alen J, Ballina J, Belmonte MÁ, Blanco FJ, et al. Recommendations for the use of parenteral methotrexate in rheumatic diseases. Reumatol Clin. 2018;14(3):142-149. doi: 10.1016/j.reuma.2016.12.001

78. 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

79. Schiff MH, Sadowski P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2017;37: 213-218

80. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. Ann Rheum Dis 2015; 74: 27-34

81. De Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. Ann Rheum Dis 2014;73:1331-1339

82. 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

83. 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

84. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) – место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология 2015;53:238-250

85. 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.

86. Verschueren P, Westhovens R. The use of glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2018;57(8):1316-1317. doi: 10.1093/rheumatology

87. Verschueren P, De Cock D, Corluy L, et al. Effectiveness of methotrexate with step-down glucocorticoid remission induction (COBRA Slim) versus other intensive treatment strategies for early rheumatoid arthritis in a treat-to-target approach: 1-year results of CareRA, a randomised pragmatic open-label superiority trial. Ann Rheum Dis 2017; 76: 511-520

88. Safy M, Jacobs J, IJff ND, et al. Long-term outcome is better when a methotrexate-based treatment strategy is combined with 10 mg prednisone daily: follow-up after the second Computer-Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis trial. Ann Rheum Dis 2017; 76:1432-1435

89. Roubille C, Rincheval N, Dougados M, et al. Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1797-1802

90. 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;81(6):493-501.

91. Wang S, Wang X, Liu Y, Sun X, Tang Y. Ultrasound-guided intra-articular triamcinolone acetonide injection for treating refractory small joints arthritis of rheumatoid arthritis patients. Medicine (Baltimore). 2019;98(33):e16714. doi: 10.1097/MD.0000000000016714.

92. Haroon M, O’Gradaigh D. Efficacy and safety of combining intra-articular methylprednisolone and anti-TNF: prolonged remission in patients with recurring inflammatory monoarthritis. Joint Bone Spine Revue Rhumatisme 2010;77:232–4

93. Pereira DF, Natour J, Machado NP, et al. Effectiveness of intra-articular injection in wrist joints according to triamcinolone hexacetonide dose in rheumatoid arthritis: a randomized controlled double-blind study. Am J Phys Med Rehabil 2015;94:131–8

94. Hajialilo M, Ghorbanihaghjo A, Valaee L, et al. A double-blind randomized comparative study of triamcinolone hexacetonide and dexamethasone intra-articular injection for the treatment of knee joint arthritis in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2016;1–5

95. Kumar A, Dhir V, Sharma S, et al. Efficacy of methylprednisolone acetate versus triamcinolone acetonide intra-articular knee injection in patients with chronic inflammatory arthritis: a 24-week randomized controlled trial. Clin Ther 2016;39:150–8.

96. Gvozdenović E, Dirven L, Van dBM, et al. Intra articular injection with corticosteroids in patients with recent onset rheumatoid arthritis: subanalyses from the BeSt study. Clin Rheumatol 2014;33:263–7.

97. 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

98. 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

99. 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

100. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, et al. 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)

101. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, et al. 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;(5):CD012183. doi: 10.1002/14651858.CD012183

102. Camean-Castillo M, Gimeno-Ballester V, Rios-Sanchez E, Fenix-Caballero S, Vázquez-Real M, Alegre-Del Rey E. Network meta-analysis of tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients. J Clin Pharm Ther. 2019;44(3):384-396. doi: 10.1111/jcpt.12795

103. Wailoo A, Hock ES, Stevenson M, Martyn-St James M, Rawdin A, Simpson E, Wong R, Dracup N, Scott DL, Young A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2017;21(71):1-258. doi: 10.3310/hta21710

104. Hughes CD, Scott DL, Ibrahim F; TITRATE Programme Investigators. Intensive therapy and remissions in rheumatoid arthritis: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2018;19(1):389. doi: 10.1186/s12891-018-2302-5.

105. Pokharel G, Deardon R, Barnabe C, Bykerk V, Bartlett SJ, et al. Joint Estimation of Remission and Response for Methotrexate-Based DMARD Options in Rheumatoid Arthritis: A Bivariate Network Meta-Analysis. ACR Open Rheumatol. 2019;1(8):471-479. doi: 10.1002/acr2.11052. eCollection 2019 Oct.

106. 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).

107. 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 Manag Care Spec Pharm 2015; 21: 409-423

108. Doria A, Zavaglia D. Monotherapy is a relevant option in rheumatoid arthritis treatment: a literature review. Clin Exp Rheumatol. 2019;37(5):862-871.

109. 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.

110. Emery P, Pope JE, Kruger K, Lippe R, DeMasi R, Lula S, Kola B. Efficacy of Monotherapy with Biologics and JAK Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review.Adv Ther. 2018;35(10):1535-1563. doi: 10.1007/s12325-018-0757-2

111. Durez P. Switching of biologics in RA patients who do not respond to the first biologic. Joint Bone Spine. 2018;85(4):395-397. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.02.001

112. Gottenberg J-E, Brocq O, Perdriger A, et al. Non-TNF-targeted biologic vs. a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a First anti-TNF drug: a randomized clinical trial. JAMA 2016; 316: 1172-1180

113. Todoerti M, Favalli EG, Iannone F, Olivieri I, Benucci M, et al. Switch or swap strategy in rheumatoid arthritis patients failing TNF inhibitors? Results of a modified Italian Expert Consensus. Rheumatology (Oxford). 2018;57(57 Suppl 7):vii42-vii53. doi: 10.1093/rheumatology/key195

114. Cavalli G, Favalli EG. Biologic discontinuation strategies and outcomes in patients with rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2019;15(12):1313-1322. doi: 10.1080/1744666X.2020.1686976

115. van Mulligen E, de Jong PHP, Kuijper TM, van der Ven M, Appels C, et al. Gradual tapering TNF inhibitors versus conventional synthetic DMARDs after achieving controlled disease in patients with rheumatoid arthritis: first-year results of the randomised controlled TARA study. Ann Rheum Dis. 2019;78(6):746-753. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214970

116. Kuijper TM, Luime JJ, de Jong PHP, et al. Tapering conventional synthetic DMARDs in patients with early arthritis in sustained remission: 2-year follow-up of the tREACH trial. Ann Rheum Dis 2016;75:2119–23.doi:10.1136/annrheumdis-2016-20

117. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al . Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled retro study. Ann Rheum Dis 2016;75:45–51.doi:10.1136/annrheumdis-2014-206439

118. Ghiti Moghadam M, Vonkeman HE, Ten Klooster PM, et al. Stopping tumor necrosis factor inhibitor treatment in patients with established rheumatoid arthritis in remission or with stable low disease activity: a pragmatic multicenter, open-label randomized controlled trial. Arthritis Rheumatol 2016;68:1810–7.doi:10.1002/art.39626

119. 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;75:1428–37.doi:10.1136/annrheumdis-2016-209201

120. Edwards CJ, Fautrel B, Schulze-Koops H, et al. Dosing down with biologic therapies: a systematic review and clinicians' perspective. Rheumatology 2017;56:1847–56.doi:10.1093/rheumatology/kew464

121. van Vollenhoven RF, Østergaard M, Leirisalo-Repo M, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2016;75:52–8.doi:10.1136/annrheumdis-2014-205726

122. van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJM, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomised controlled, non-inferiority trial. BMJ 2015;350:h1389.doi:10.1136/bmj.h1389

123. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (preserve): a randomised controlled trial. Lancet 2013;381:918–29.doi:10.1016/S0140-6736(12)61811-X

124. Mangoni AA, Al Okaily F, Almoallim H, Al Rashidi S, Mohammed RHA, Barbary A. Relapse rates after elective discontinuation of anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and review of literature. BMC Rheumatol. 2019 Mar 8;3:10. doi: 10.1186/s41927-019-0058-7.

125. 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;77(2):165-174. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937

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

127. Smolen JS, Goncalves J, Quinn M, Benedetti F, Lee JY. Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment. RMD Open. 2019 21;5(1):e000900. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000900

128. 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

129. 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

130. Vermaak V, Briffa K, Langlands B, Inderjeeth C, McQuade J. Evaluation of a disease specific rheumatoid arthritis self-management education program, a single group repeated measures study. BMC Musculoskelet Disord 2015; 16:214.

131. Ndosi M, Adebajo A. Patient education in rheumatoid arthritis: is the needs-based approach the way forward? Clin Rheumatol 2015; 34:1827–1829.

132. Abourazzak F, El Mansouri L, Huchet D, Lozac’hmeur R, Hajjaj-Hassouni N et al. Long-term effects of therapeutic education for patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2009; 76:648–653

133. Metsios GS, Moe RH, van der Esch M, van Zanten JJCSV, Fenton SAM, et al.; IMPACT-RMD Consortium. The effects of exercise on cardiovascular disease risk factors and cardiovascular physiology in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2019 Dec 4. doi: 10.1007/s00296-019-04483-6

134. Metsios GS, Kitas GD. Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: Effectiveness, mechanisms and implementation. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018;32(5):669-682. doi: 10.1016/j.berh.2019.03.013

135. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2018;77(9):1251-1260. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213585

136. Arentz-Hansen H, Smedslund G, Kvalvik AG, Dagfinrud H, Fure B. Effect of Multidisciplinary, Team-Based Rehabilitation, Including Education, in Rheumatoid Arthritis [Internet]. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2012 Dec.

137. Siegel P, Tencza M, Apodaca B, Poole JL. Effectiveness of Occupational Therapy Interventions for Adults With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. Am J Occup Ther. 2017;71(1):7101180050p1-7101180050p11. doi: 10.5014/ajot.2017.023176

138. Andersen V, Holmskov U, Sørensen SB, Jawhara M, Andersen KW, et al. A Proposal for a Study on Treatment Selection and Lifestyle Recommendations in Chronic Inflammatory Diseases: A Danish Multidisciplinary Collaboration on Prognostic Factors and Personalised Medicine. Nutrients. 2017;9(5). pii: E499. doi: 10.3390/nu9050499.

139. Сухарева М.Л., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф., Агасаров Л.Г. Проблемы применения принципов доказательной медицины в медицинской реабилитации ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):564-567. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-564-567

140. Каратеев А.Е., Сухарева М.В., Лила А.М. Медицинская реабилитация в комплексном лечении ревматических заболеваний: обзор данных литературы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):584-596. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-584-596>

141. Arentz-Hansen H, Smedslund G, Kvalvik AG, Dagfinrud H, Fure B. Effect of Multidisciplinary, Team-Based Rehabilitation, Including Education, in Rheumatoid Arthritis [Internet]. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2012

142. 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

143. 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.

144. 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.

145. 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

146. Weijers JM, Rongen-van Dartel SAA, Hoevenaars DMGMF, Rubens M, Hulscher MEJL, van Riel PLCM. Implementation of the EULAR cardiovascular risk management guideline in patients with rheumatoid arthritis: results of a successful collaboration between primary and secondary care. Ann Rheum Dis. 2018;77(4):480-483. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212392

147. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, Gaujoux-Viala C, Lukas C, Morel J, Hua C. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2018;77(1):98-103. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211836

148. 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

149. 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.

150. Chen Y-M, Yang S-S, Chen D-Y. Risk-stratified management strategies for HBV reactivation in RA patients receiving biological and targeted therapy: a narrative review. J Microbiol Immunol Infect 2019; 52:1–8. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.10.002

151. Dragonas C, Ehrenstein B, Fleck M. Tocilizumab treatment in a patient suffering from rheumatoid arthritis and concomitant chronic hepatitis C infection. Rheumatol (Oxford) 2012; 51:1520–1521. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes051

152. Iannone F, La Montagna G, Bagnato G et al. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. J Rheumatol 2014; 41:286–292. https://doi.org/10.3899/jrheum.130658

153. Joseph AM. Treatment of rheumatoid arthritis in patients with concomitant chronic hepatitis C infection. Ther Adv Musculoskelet Dis 2012; 4:35–40. https://doi.org/10.1177/1759720X11424459

154. Mahajan TD, Hooker R, Maher L, Brown G, Reimold A. Abatacept therapy for rheumatoid arthritis in the setting of hepatitis C infection. J Clin Rheumatol 2010; 16:332–334. https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181f4cd92

155. Sebastiani M, Milazzo L, Atzeni F, Vacchi C, Manfredi A, et al. Italian consensus recommendations for the management of hepatitis C infection in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2019; 29(6):895-902. doi: 10.1080/14397595.2018.1558918

156. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, et al.; SAFEBIO (Italian multidisciplinary task force for screening of tuberculosis before and during biologic therapy). Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. Autoimmun Rev. 2015;14(6):503-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.011

157. Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75(6):1133-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207319

158. 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

159. 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;76(6):1101-1136. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708

160. 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;56(3):417-425. doi: 10.1093/rheumatology/kew442.

161. 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

162. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882

163. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, van Assen S, Bijl M, et al. Warnatz K, Wulffraat NM, Elkayam O. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. RMD Open. 2019;5(2):e001041. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001041

164. Белов Б.С., Тарасова Г.М., Муравьева Н.В. Вакцинация в ревматологии - 2019 (по материалам рекомендаций EULAR). Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):618-625. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-618-625

165. Hunt N, Talabi MB. Family Planning and Rheumatoid Arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2019;21(5):16. doi: 10.1007/s11926-019-0816-

166. Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology (Oxford) 2016;55:1693-7. 10.1093/rheumatology/kev404

167. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-part II: analgesics and other drugs used in rheumatology practice. Rheumatology (Oxford). 2016;55:1698–702.

168. 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

170. Bearne LM, Byrne AM, Segrave H, White CM. Multidisciplinary team care for people with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int. 2016;36(3):311-24. doi: 10.1007/s00296-015-3380-4.

171. 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

172. Uhlig T, Bjørneboe O, Krøll F, Palm Ø, Olsen IC, Grotle M. Involvement of the multidisciplinary team and outcomes in inpatient rehabilitation among patients with inflammatory rheumatic disease. BMC Musculoskelet Disord. 2016;17:18. doi: 10.1186/s12891-016-0870-9.

173. 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

174. 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

175. 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

176. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The Impact of Traditional Cardiovascular Risk Factors on Cardiovascular Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015;10:e011795

177. Corrao S, Messina S, Pistone G, et al. Heart involvement in Rheumatoid Arthritis: Systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2013;167:2031–2038.

178. Wiseman SJ, Ralston SH, Wardlaw JM. Cerebrovascular Disease in Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Stroke. 2016;47:943–950

179. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015;74:480–489.

180. Rempenault C, Combe B, Barnetche T, et al. Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2018;77:98–103

181. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2018;120:657–667

182. Rincón del I, Battafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid Dose Thresholds Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014;66:264–272.

183. Аrnett 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