

Утверждено:

Общероссийская общественная организация

«Ассоциация ревматологов России»

Президент, академик РАН

_____ Е.Л. Насонов



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

Ревматоидный артрит

МКБ 10: **M05, M06**

Год утверждения: **2024**

Возрастная категория: взрослые

Профессиональная ассоциация:

Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»

Оглавление	8
Список сокращений	8
Термины и определения	12
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	14
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	14
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	14
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	18
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	19
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	19
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), показания и противопоказания к применению методов диагностики	23
2.1. Жалобы и анамнез	23
2. Физикальное обследование	24
3. Лабораторные диагностические исследования	26
3.1 Лабораторные диагностические исследования для постановки диагноза	27
3.2. Лабораторные диагностические исследования для оценки безопасности перед назначением терапии и на фоне лечения, оценки эффективности терапии	29
4. Инструментальные диагностические исследования	30
5. Иные диагностические исследования	33
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	35

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	46
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	48
6. Организация оказания медицинской помощи	49
6.1 Показания к направлению к врачу-ревматологу	50
6.2 Показания к госпитализации в специализированное отделение по профилю «ревматология»:	51
6.3. Критерии выписки пациентов из стационара	51
6.5 Примеры формулировки клинических диагнозов:	53
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющая на течение и исход заболевания)	53
7.1. Коморбидность	53
7.2. Вакцинация	55
7.3. Беременность	56
Критерии оценки качества медицинской помощи	57
Список литературы	58
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	78
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	81
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов	

применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата	83
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	85
Приложение В. Информация для пациентов	86
Приложение Г1-Г16. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	94
Приложение Г1. Классификационные критерии РА (ACR/EULAR) [19]	95
Приложение Г2. Определение активности РА	95
Приложение Г2.1 Индекс DAS28	95
Приложение Г2.2 Индекс CDAI	96
Приложение Г2.3 Индекс SDAI	97
Приложение Г3. Опросник HAQ для оценки функциональной способности в повседневной жизни у пациентов РА	97
Приложение Г4. Общая характеристика лекарственных препаратов применяемых для лечения РА	101
Приложение Г5. Рекомендации по лабораторному мониторингу пациентов с РА, получающих противоревматическую терапию [23]	107
Приложение Г6 Нежелательные реакции, связанные с приемом МТ**.	109
Приложение Г7 Рекомендации по профилактике и лечению нежелательных реакций, связанных с приемом МТ**	110
Приложение Г8. Клинические проявления инфузионных реакций и гиперчувствительности (анафилаксия) на фоне лечения ГИБП (ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты)	111
Приложение Г9 Профилактика и лечение инфузионных и анафилактических реакций, возникших на фоне введения ГИБП (ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты)	112
Приложение Г10 Рекомендации по предотвращению и лечению НЛР, развивающихся на фоне лечения ГИБП (ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты)	113

Приложение Г11 Рекомендации по дополнительному обследованию пациентов до начала терапии ГИБП (ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты).....114

Приложение Г12 Фармакотерапия РА в периоперационном периоде115

Приложение Г13 Рекомендации по времени проведения оперативных вмешательств на фоне лечения ГИБП (ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты).....116

Препарат..... 116

Интервал дозирования..... 116

Период, во время которого возможно проведение оперативного вмешательства (по отношению к введению последней дозы ГИБП)

116

Период полужизни ГИБП 116

АДА** 116

Каждые 2 нед 116

Неделя 3..... 116

14 116

АБЦ** 116

Ежемесячно (в/в) 116

Еженедельно (п/к) 117

Неделя 5..... 116

Неделя 2..... 117

14 116

14 117

ЦЗП** 117

Каждые 2 недели	117
Каждые 4 недели	117
Неделя 3.....	117
Неделя 5.....	117
14	117
ЭТЦ**	117
Еженедельно	117
Неделя 2.....	117
3	117
ГЛМ**	117
Каждые 4 недели	117
Неделя 5.....	117
ИНФ**	117
Каждые 4, 6 и 8 недель	117
Недели 5, 7 и 9	117
9	117
РТМ**	117
2 дозы с промежутком 2 недели, повторный курс не раньше, чем через 6 месяцев.....	117
Месяц 4 или 7	117
18	117
ТЦЗ** (4 мг/кг м 8 мг/кг, в/в))	117

Тоцилизумаб(п/к)	117
Каждые 4 недели	117
Каждую неделю	117
Неделя 5.....	117
Неделя 3.....	117
13	117

Приложение Г14 Применение лекарственных препаратов до и во время беременности и лактации.....	118
---	-----

Приложение Г15. Коды АТХ и фармако-терапевтические группы сБПВП (МТ**, СУЛЬФ**, ЛЕФ**, ГХ**), ГИБП (ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты), тсБПВП (БАРИ**, ТОФА**, УПА**).	119
---	-----

Список сокращений

АБЦ – абатацепт**

АДА – адалимумаб**

АЛА - анти-лекарственные антитела

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АНК – анакинра

АСТ - аспаратаминотрансфераза

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**

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких

ИЛ – интерлейкин

иФНО α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа)

ИНФ – инфликсимаб**

IgG - иммуноглобулин G

ЛЕВ – левилимаб**

ЛЕФ – лефлуномид**

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛФК – лечебная физкультура

мАТ – моноклональное антитело

ММП – матриксные металлопротеиназы

МПС – макрофагоподобные синовиоциты

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТ – метотрексат**

НЛР – нежелательные лекарственные реакции

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОБП – оценка боли пациентом

ОК – остеокласты

ОЛК - олокизумаб**

ООЗП - общая оценка заболевания пациентом

ПЛФС - плюснефаланговый сустав

ПМФС - проксимальный межфаланговый сустав

ПФС - пястнофаланговый сустав

РА - ревматоидный артрит

РКИ - рандомизированные клинические исследования

РТМ - ритуксимаб**

РФ – ревматоидный фактор

СИР – стандартные инфузионные реакции

СКВ – системная красная волчанка

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

СРЛ - сарилумаб**

СУЛЬФ - сульфасалазин**

ТГ - триглицериды

ТОФА - тофацитиниб**

тсБПВП - таргетные синтетические БПВП

ТЦЗ - тоцилизумаб**

ФНО α - фактор некроза опухоли- α

ФПС - фибробластоподобные синовиоциты

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЧБС - число болезненных суставов

ЧПС - число припухших суставов

УПА – упадациитиниб**

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦЗТ - цертолизумаба пэгол**

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЭТ - эрготерапия

ЭТЦ - этанерцепт**

ACR - American College of Rheumatology

CDAI - Clinical Disease Activity Index

DAS - Disease Activity Index

EULAR - European League Against Rheumatism

HAQ - Health Assessment Questionnaire

NICE - National Institute for Health and Care Excellence

SDAI - Simplified Disease Activity Index

Термины и определения

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

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

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

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 г).

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

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

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — группа синтетических лекарственных средств, обладающих симптоматическим обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами, связанными в первую очередь с ингибацией 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 аминокислоты цитруллина, образующейся в процессе посттрансляционной модификации белков, наиболее часто определяются антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и антитела к модифицированному цитруллинированному виментину (АМЦВ).

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

Липидный профиль — 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 «провоспалительных» и иммунорегуляторных цитокинов.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [1, 2]. Гетерогенность патогенетических механизмов РА находит свое отражение в существовании широкого спектра фенотипов и эндотипов заболевания, что позволяет рассматривать его не как «одну болезнь», а как клинико-иммунологический синдром [3, 4].

При отсутствии эффективной терапии продолжительность жизни у больных РА ниже на 10 лет, в первую очередь за счет высокого риска развития коморбидных заболеваний - кардиоваскулярной патологии, остеопороза, тяжелых инфекций, интерстициального заболевания легких, онкологических заболеваний [5]. У многих пациентов с РА жизненный прогноз столь же неблагоприятен, как и при лимфогранулематозе, сахарном диабете 2-го типа, трехсосудистом поражении коронарных артерий и инсульте. При отсутствии адекватной терапии РА вызывает стойкую потерю трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3-5 лет от начала болезни, а через 20 лет треть пациентов приобретают выраженные или значительно выраженные ограничения функций органов и систем организма, что приводит к существенным трудностям при осуществлении трудовой деятельности, обучении, самообслуживании и в других сферах жизни.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Хотя этиология РА неизвестна, риск развития заболевания связан с широким спектром генетических, гормональных, 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). 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, 6].

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 трансформируется в «симптоматическую», завершающуюся формированием клинико-лабораторного симптомокомплекса, характерного для 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), 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 альфа (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 пептидил-аргинин дезаминазой (ПАД) 2 и 4, заключающийся в конверсии положительно заряженной аминокислоты аргинин в аминокислоту цитруллин, обладающую нейтральным зарядом. Гиперпродукция антител к цитруллинированным 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 «чувствительностью» 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 с 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 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 *Porphoryomonas gingivalis* (периодонтальный патоген) активировать ПАД, вызывающих цитруллинирование белков-мишеней для АЦБ (фибриноген, α -энолазы). В последние годы большое значение в иммунопатогенезе РА придают дисбиозу микробиома, который, как полагают, может приводить к локальному воспалению, потере барьерной функции кишечника и транслокации кишечной бактериальной флоры в кровяное русло.

В генетических исследованиях системы HLA и при полногеномном поиске ассоциаций (*genome-wide association studies* – *GWAS*) выявлено более 100 однонуклеотидных полиморфизмов (*single-nucleotide polymorphism* - *SNP*), связанных с риском развития и прогрессирования РА. Особое значение имеет носительство антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости - HLA-DR01/04, характерной

особенностью которых является наличие общей аминокислотной последовательности (лейцин-глутамин-лизин-аргинин-аланин) в третьей гипервариабильной области HLA-DR β 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, ИЛ6 и др.), ферментов, регулирующих 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 Thelper (h) 1 и Th17 типам. Характерным морфологическим признаком РА является избыточный рост и пролиферация синовиальной ткани (паннус), 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 фибробластоподобные 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 деструкции 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 созревaniem и активацией ОК, связанной с воздействием RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B), который синтезируется Т-клетками, а также ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-1, синтезирующихся макрофагами и ФПС. Деструктивные 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 заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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, как за счет высокой частоты

коморбидных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, так и характерных для РА внесуставных (системные) проявлений (ВП) и осложнений, связанных с системным иммуновоспалительным процессом - ревматоидный васкулит, АА амилоидоз и др. [1, 6].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

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 заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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 деструкция мелких (III-IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений

3. Активность болезни:

- 0 = ремиссия (disease activity score - DAS28 < 2,6)
- 1 = низкая ($2,6 \leq \text{DAS28} \leq 3,2$)
- 2 = умеренная ($3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$)
- 3 = высокая ($\text{DAS28} > 5,1$)

Оценка активности воспаления при РА (см. Приложение Г2)

4. Внесуставные (системные) проявления:

- ревматоидные узелки
- кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит)
- 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, тромбоцитоз)

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

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

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

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

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

- АЦЦП – позитивный
- АЦЦП – негативный

7. Функциональный класс:

I – полностью сохранены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

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

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

IV – ограничены: самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

8. Осложнения:

- вторичный амилоидоз
- вторичный остеоартроз
- системный вторичный остеопороз

- атеросклеротическое поражение сосудов
- остеонекроз
- туннельные синдромы (синдром запястного канала, синдромы сдавления локтевого, большеберцового нервов)
- подвывих атланта-аксиального сустава, в том числе с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника
- синдром Каплана
- легочная гипертензия
- облитерирующий бронхиолит

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Примерно в половине случаев заболевание начинается с постепенного (в течение месяцев) нарастания болей и скованности преимущественно в мелких суставах кистей и стоп. В дебюте заболевания клинические проявления бывают выражены умеренно и часто носят субъективный характер. Только у некоторых больных с очень активным течением заболевания выявляют классические признаки воспаления суставов, такие как повышение температуры кожи над суставами и их отек (чаще коленных, реже — проксимальных межфаланговых и запястья). Иногда заболевание дебютирует как острый моноартрит крупных суставов, напоминающий септический или микрокристаллический артрит. Болезнь может начинаться с рецидивирующих бурситов и тендосиновитов, особенно часто локализующихся в области лучезапястных суставов, приводя к развитию синдрома запястного канала. У лиц пожилого возраста начало заболевания может проявиться в виде острого полиартрита мелких и крупных суставов с генерализованной полиартралгией или симптомов, напоминающих ревматическую полимиалгию. Для большинства пациентов характерно симметричное поражение суставов кистей (проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых и лучезапястных), а также плюснефаланговых суставов. Один из характерных признаков воспаления синовиальной оболочки суставов при РА — утренняя скованность.

Поражения суставов при РА артрите можно разделить на 2 категории: потенциально обратимые (обычно ранние), связанные с развитием синовита, и необратимые структурные, развивающиеся на поздних стадиях болезни. Это разделение имеет значение для оценки стадии заболевания, прогноза и тактики лечения. Следует иметь в виду, что структурные повреждения могут развиваться очень быстро, уже в течение первого года от начала болезни, но чаще в течение 1-2 лет.

РА — системное иммуновоспалительное ревматическое заболевание, поэтому у многих больных возникают различные внесуставные проявления. Некоторые из них наблюдаются уже в дебюте заболевания, и они могут (хотя и очень редко) преобладать в клинической картине болезни. Факторы риска развития системных проявлений: тяжелое поражение суставов, высокие титры РФ, АЦБ. Наиболее частыми системными (экстраартикулярными) проявления РА являются интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), ревматоидные узелки, синдром Шегрена, которые ассоциируются с развитием тяжелого серопозитивного по РФ и АЦБ РА. Кроме того, при тяжелом варианте течения РА, могут быстро развиваться кардиоваскулярные осложнения, системный остеопороз, а также наблюдаются конституциональные симптомы (например, похудание, депрессия)

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза (см. Приложение Г1):

2.1. Жалобы и анамнез

- При сборе анамнеза рекомендуется у всех пациентов с подозрением на РА уточнять продолжительность симптомов артрита, длительность утренней скованности, наличие суточного ритма боли в суставах, стойкость признаков поражения суставов [11].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

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.*
- Одним из признаков воспаления суставов при РА является утренняя скованность, длительность которой обычно составляет не менее 30-60 минут;
- у значительной части пациентов РА дебютирует с нехарактерных клинических проявлений, в связи с чем, диагноз по существующим критериям не может быть установлен при первичном обследовании. Такое состояние обычно классифицируется как недифференцированный артрит (НДА). Среди пациентов с НДА в течение 1 года наблюдения не менее 30% развивает типичный РА. В практике чаще всего встречаются следующие клинические варианты НДА:
- *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 [12]:

- Припухлость суставов и локальную гипертермию кожи
- Болезненность суставов при пальпации и движении
- Объем активных и пассивных движений в суставах
- Наличие деформаций суставов за счет пролиферации тканей, подвывихов и контрактур

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

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

- наиболее типичные проявления 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 артралгиями 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» [13].

- 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 стопы: опускание переднего свода; подвывихи головок плюснефаланговых суставов с формированием молоткообразной деформации пальцев; латеральная девиация; деформация большого пальца (*hallux valgus*); появление «натоптышей» и некрозов кожи над суставами;
 - шейный отдел позвоночника: подвывихи в области атлантаоаксиального сустава, изредка осложняющиеся компрессией спинного мозга или позвоночной артерии;
 - перстневидно-черпаловидный сустав: огрубение голоса, одышка, дисфагия, рецидивирующий бронхит;
 - височно-нижнечелюстной сустав: ограничение открывания рта;
 - связочный аппарат и синовиальные сумки: тендосиновит в области лучезапястного сустава и кисти; бурсит, чаще в области локтевого сустава; синовиальная киста на задней стороне коленного сустава (киста Бейкера).
- При проведении физикального обследования у всех пациентов с подозрением на РА и установленным диагнозом РА рекомендуется оценивать наличие и выраженность ВП [14].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: ВП встречаются почти у 50% больных РА. Типичные для РА ВП представлены в разделе 1.5. 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 [15], чаще встречается у женщин (соотношение женщин и мужчин 3:1) старше 40–50 лет. Симптомокомплекс включает стойкую гранулоцитопению ($<2000/\text{мм}^3$), спленомегалию, гепатомегалию, тяжёлое поражение суставов, внесуставные проявления (васкулит, нейропатия, лёгочный фиброз, синдром Шёгрена), гиперпигментацию кожи нижних конечностей, сопровождается высоким риском инфекционных осложнений.
- **Болезнь Стилла взрослых** - заболевание, характеризующееся рецидивирующей фебрильной лихорадкой, артритом, нейтрофильным лейкоцитозом, макулопапулёзной сыпью, высокой лабораторной активностью, серонегативностью по РФ и АЦЦП [16].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

2.3.1 Лабораторные диагностические исследования для постановки диагноза

- Определение содержания антител к циклическому цитрулиновому пептиду (анти-CCP) в крови (АЦЦП), определение содержания IgM РФ и антинуклеарного фактора (АНФ Нер-2) в крови рекомендуется всем пациентам с НДА и подозрением на РА с целью диагностики заболевания [17, 18, 181].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 1)

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

- *определение содержания РФ в крови в высоких титрах служит для прогнозирования быстропрогрессирующего деструктивного поражения суставов и развития внесуставных проявлений при РА;*
- *определение АЦЦП имеет большое значение для диагностики раннего РА, серонегативного (по РФ) РА, дифференциальной диагностики РА с другими заболеваниями, прогнозирования тяжелого эрозивного поражения суставов и риска кардиоваскулярных осложнений;*
- *определение АНФ Нер-2 необходимо для ранней диагностики системных заболеваний соединительной ткани, которые могут дебютировать с поражения суставов, напоминающего РА.*

- Общий (клинический) анализ крови развернутый и исследование уровня СРБ в сыворотке крови количественным методом рекомендуется всем пациентам с НДА и РА с целью проведения дифференциальной диагностики с невоспалительными заболеваниями суставов и оценки активности воспаления [11, 12].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

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

- *факторами повышения СОЭ являются анемия, гиперхолестеринемия, беременность, воспаление, женский пол, пожилой возраст;*
- *факторами уменьшения СОЭ - серповидноклеточная анемия, сфероцитоз, акантоцитоз, полицитемия, лейкоцитоз, микроцитоз, гипофибриногенемия, гипербилирубинемия, застойная сердечная недостаточность, кахексия;*
- *СРБ - классический острофазовый белок сыворотки крови, рассматривающийся как наиболее чувствительный лабораторный биомаркер воспаления, инфекции и тканевого повреждения;*

- СРБ является более стабильным и воспроизводимым биомаркером воспаления, чем СОЭ;
- повышение СОЭ и концентрации СРБ отражает локальный и системный воспалительный процесс при РА. Эти показатели, входят в число классификационных критериев РА [10, 19, 20];
- СОЭ и СРБ, являются компонентами индексов активности РА [21].

- Исследование синовиальной жидкости (цитологическое исследование синовиальной жидкости, исследование химических свойств синовиальной жидкости, исследование уровня белка в синовиальной жидкости, исследование физических свойств синовиальной жидкости) рекомендуется в качестве дополнительного метода обследования всем пациентам с моноартритом и подозрением на РА с целью дифференциальной диагностики РА с микрокристаллическими или септическими артритами [11, 12].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: для пациентов с РА характерно снижение вязкости синовиальной жидкости, рыхлые муциновые сгустки, зернистый осадок, цитоз ($3,0-75,0 \times 10^9/\text{л}$), 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 содержания в сыворотке крови антинуклеарного фактора (АНФ Her2) и уровня антител к Ro/SS-A и La/SS-B рекомендуется всем пациентам с РА с подозрением на синдром Шегрена [22].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: определение содержания Антинуклеарного фактора (АНФ Her2) и уровня антител к Ro/SS-A и La/SS-B целесообразно для диагностики первичного или вторичного синдрома Шегрена, которые входят в классификационные критерии этого заболевания [22].

- При подозрении на синдром Шегрена рекомендована консультация офтальмолога с проведением теста Ширмера [22].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- При подозрении на синдром Шегрена рекомендована консультация стоматолога или челюстно-лицевого хирурга для проведения сиалометрии, биопсии малой слюнной железы [22].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

2.3.2. Лабораторные диагностические исследования для оценки безопасности перед назначением терапии и на фоне лечения, оценки эффективности терапии

Перед назначением противоревматических препаратов у всех пациентов с РА, наряду с оценкой активности воспалительного процесса и характера ВП, важно выявлять потенциальные факторы риска НЛР или осложнений фармакотерапии [23, 24]. К ним относятся маркеры (или факторы риска) хронических инфекций (туберкулез, инфекции вирусом гепатита В и С, вирус иммунодефицита человека - ВИЧ и др.); сердечно-сосудистых заболеваний; нарушение функции почек, прием алкоголя, статус вакцинации, планирование беременности;.

- Для выявления противопоказаний, потенциальных факторов риска развития НЛР перед назначением противоревматической терапии (все группы препаратов) всем пациентам с РА рекомендуется проводить лабораторное обследование в следующем объеме [1, 23, 24, 182, 183, 184]:
 - общий (клинический) анализ крови;
 - общий (клинический) анализ мочи;
 - анализ крови биохимический общетерапевтический;
 - определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови;
 - определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови;
 - определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови;
 - Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови.

Мониторинг безопасности на фоне лечения (см. приложение Г5).

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- Внутрикожную пробу с туберкулезным аллергеном (реакция Манту или с аллергеном туберкулезном рекомбинантный в стандартном разведении (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 (T-SPOT®.TB)) рекомендуется проводить всем пациентам с РА с целью выявления противопоказаний, потенциальных факторов риска развития НЛР перед назначением и каждые 6 мес. на фоне лечения ГИБП и тсБПВП [23, 24, 25, 184].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- Женщинам фертильного возраста с РА перед назначением противоревматических препаратов, запрещенных к применению в период гестации и кормления грудью, должна быть рекомендована эффективная контрацепция. В случае обоснованного подозрения на беременность рекомендована консультация акушер-гинеколога с исследованием уровня хорионического гонадотропина. [26, 27].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- Перед назначением ингибиторов ИЛ6 (ТЦЗ**, СРЛ**, ОЛК**, ЛЕВ**) и ингибиторов Янус-киназ (ТОФА**, БАРИ**, УПА**) рекомендуется проводить анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТГ) в связи с риском развития дислипидотеинемии на фоне терапии [23, 28, 29].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- При проведении лечения РТМ** рекомендуется исследовать уровень иммуноглобулина А, М и G в крови при наличии рецидивирующих инфекций для оценки риска иммунодефицитных НЛР [23, 30].

Уровень достоверности доказательств - С (уровень убедительности рекомендаций – 5)

- Рекомендуется проводить общий (клинический) анализ крови развернутый и исследование уровня СРБ в сыворотке крови для оценки эффективности терапии не реже 1 раза в 3 месяца до достижения ремиссии/низкого уровня активности РА. После достижения ремиссии/низкого уровня активности РА - не реже 1 раза в 6 месяцев [12, 18].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Рентгенографическое исследование суставов используется для:

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

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

- Рентгенография кистей и рентгенография плюсны и фаланг пальцев стопы рекомендуется проводить исходно при установлении диагноза и далее всем пациентам с РА каждые 12 месяцев с целью оценки прогрессирования деструкции суставов [18, 31].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- Рентгенография кистей и рентгенография плюсны и фаланг пальцев стопы пациентам с поздней стадией РА рекомендуется назначать при наличии клинических показаний [1, 31].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *пациентам в поздней стадии РА, имеющим 3 и 4 стадии поражения суставов (по Штейнброксеру), 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 околоуставной остеопороз и единичные кисты могут быть обнаружены в течение 1 месяца заболевания; множественные кисты, сужение суставных щелей и единичные эрозии через 3 до 6 месяцев от начала заболевания, особенно в отсутствии лечения БПВП;
- ранние рентгенологические признаки артрита обнаруживаются: во 2-х и 3-х пястно-фаланговых суставах; 3-х проксимальных межфаланговых суставах; в суставах запястий; лучезапястных суставах; шиловидных отростках локтевых костей; 5-х плюснефаланговых суставах;
- типичными для РА являются симметричные рентгенологические изменения в пястно-фаланговых суставах, проксимальных межфаланговых суставах; в суставах запястий; плюснефаланговых суставах и 1-х межфаланговых суставах стоп;
- при более выраженных рентгенологических стадиях РА (3 и 4 стадии по Штейнброксеру) изменения могут обнаруживаться в дистальных межфаланговых суставах кистей и проксимальных межфаланговых суставах стоп;
- РА не начинается с поражения дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп; проксимальных межфаланговых суставов стоп;
- костные анкилозы при РА выявляются только в межзапястных суставах; 2-5-х запястно-пястных суставах и, реже, в суставах предплюсны;

- костные анкилозы при РА не формируются в межфаланговых, пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставах кистей, в 1-х запястно-пястных суставах;
- характерных для РА рентгенологических изменений в других суставах верхних и нижних конечностей, в суставах осевого скелета не наблюдают.

Особенности рентгенологических изменений в суставах при РА в пожилом возрасте

- околоуставной остеопороз может быть проявлением постменопаузального остеопороза;
 - могут обнаруживаться признаки остеоартроза (сужение суставных щелей, кисты) в дистальных межфаланговых суставах кистей, крупных суставах, реже в ПФС;
 - при несоответствии классификационным критериям для подтверждения диагноза РА необходимо выявить эрозии в типичных для РА суставах (запястья, ПЛФС, ПФС).
- Рентгенография плечевого сустава, рентгенография локтевого сустава, рентгенография таза, рентгенография коленного сустава, рентгенография голеностопного сустава при РА в качестве рутинного метода не рекомендуется и проводится только при наличии особых показаний (подозрение на остеонекроз, септический артрит, перелом, новообразования) [1].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- Обзорную рентгенографию органов грудной клетки рекомендуется проводить всем пациентам с РА с целью выявления ревматоидного поражения органов дыхания и сопутствующих заболеваний лёгких при первичном обследовании и затем ежегодно (более частое проведение возможно при наличии клинических показаний) [1, 185].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

- Компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости рекомендуется проводить пациентам с РА, имеющим клинические признаки поражения легких с или без рентгенологических изменений, выявленных при рентгенографии органов грудной клетки, с целью уточнения характера изменений (ИЗЛ, ревматоидные узлы) и проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями [1, 186, 187].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств 2)

- МРТ суставов кистей рекомендуется использовать у пациентов с ранним РА в качестве дополнительного к клиническому осмотру метода выявления синовита с целью подтверждения диагноза в сложных клинических ситуациях [31-33].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии:

- МРТ является более чувствительным методом выявления синовита в дебюте РА, чем стандартная рентгенография суставов;
- МРТ признаки артрита неспецифичны; сходные с РА МРТ изменения могут присутствовать при других воспалительных заболеваниях суставов и выявляться у лиц, не страдающих заболеваниями суставов;
- изменения, выявляемые с помощью МРТ (синовит, теносиновит, остеит и эрозии костной ткани), позволяют прогнозировать прогрессирование деструкции суставов;
- показатели МРТ (в особенности счет синовита) могут являться дополнительными и независимыми признаками воспалительной активности РА на ранней стадии болезни.

- УЗИ суставов кистей и стоп с использованием УЗИ (энергетический доплер) рекомендуется назначать как дополнительный метод мониторинга активности заболевания и эффективности проводимой терапии [31, 33, 34].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- Применение МРТ и УЗИ суставов кистей **не рекомендуется** использовать для подтверждения диагноза или выбора терапевтической тактики в связи с недостаточной стандартизацией данных методов при РА [31-34].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

2.5. Иные диагностические исследования

- ЭГДС рекомендуется выполнять всем пациентам с РА (не реже 1 раза в год), регулярно получающим НПВП и/или ГК, в том числе при наличии анемии или железодефицита с целью исключения эрозивно-язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки [35].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- ЭКГ рекомендуется проводить всем пациентам с РА не реже 1 раза в год [36,37].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

ЭхоКГ рекомендуется проводить пациентам с РА при подозрении на перикардит, миокардит легочную артериальную гипертензию, поражения сердца, связанных с атеросклерозом [36-39].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- Рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра рекомендуется всем пациентам с РА каждые 12 месяцев при наличии следующих показаний [37, 40, 41]:
 - 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);
- рентгенологическая стадия III-IV по Штейнброкеру или значение индекса НАQ более 1,25;
- масса тела менее 60 кг;
- прием ГК (более 3х месяцев в дозе более 5 мг/сут).

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

- Консультации специалистов рекомендуются с целью диагностики или определения тактики лечения заболеваний, которые могут оказать влияние на выбор терапии и прогноз при РА, а также при мониторинге и лечении РА [10, 36,37]:
 - врача-кардиолога — при развитии кардиоваскулярных осложнений на фоне прогрессирования РА;
 - врача-эндокринолога —при развитии заболеваний эндокринной системы, главным образом, сахарного диабета, что может повлиять на выбор терапии РА;
 - врача-гастроэнтеролога— при развитии гастроэнтерологических осложнений на фоне лечения РА;
 - врача-фтизиатра — при назначении ГИБП в случае подозрения на наличие латентной туберкулезной инфекции;
 - врача-онколога — при развитии злокачественных новообразований и разработки тактики ведения пациентов
 - врача-окулиста — для диагностики поражения глаз на фоне РА;
 - врача-стоматолога — для диагностики ксеростомии и поражения слюнных желез;
 - врача-невролога — для диагностики туннельных синдромов, миелопатии, невропатии и других неврологических патологий на фоне РА;
 - врача-нефролога — для диагностики амилоидоза и других патологий почек на фоне РА;
 - врача-пульмонолога — для диагностики ИЗЛ и других патологий лёгких на фоне РА;
 - врача-травматолога-ортопеда — всем пациентам с РА, имеющим показания к хирургическому лечению (значительное нарушение функций тазобедренных, коленных суставов, суставов кистей и стоп и др., включая контрактуры, анкилоз, остеонекроз) или ортезированию;
 - врача-акушера-гинеколога — пациенткам, планирующим беременность или беременным с целью выработки тактики лечения и родовспоможения;
 - врача-оториноларинголога — для диагностики очагов хронической инфекции ЛОР органов;

- медицинского психолога – для повышения приверженности лечению, сотрудничеству с врачом и медицинским персоналом для достижения ремиссии заболевания; для достижения психологической адаптации в социуме; для разработки индивидуальной программы психологической реабилитации для пациента.

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- В случае выявления у пациентов с РА симптомов, позволяющих предполагать наличие психических расстройств, и при положительном результате скринингового обследования на психическое расстройство рекомендуется направление на консультацию к врачу-психиатру для психопатологической диагностики психического расстройства в соответствии с критериями МКБ-10 и назначения психофармакотерапии/психотерапии [42, 43].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

- При лечении всех пациентов с РА рекомендуется достигать ремиссии или низкой активности (альтернативная цель) заболевания [44-46] (приложение Г2).

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

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 [47];

- Снижение активности РА на фоне лечения в течение первых 3-х месяцев, ассоциируется с развитием ремиссии, через 12-24 месяца. [48, 49]

- Лечение РА рекомендуется основывать на стратегии «Лечения до достижения цели» (“Treat to target”): активное назначение противовоспалительной терапии, включающей сБПВП, ГИБП, тсБПВП, НПВП, ГК, контроль над состоянием пациента с момента постановки диагноза частый (каждые 1-3 мес. до достижения ремиссии, каждые 6 мес. после достижения ремиссии) и объективный (с применением количественных методов), изменение схемы лечения при отсутствии приемлемого эффекта терапии [12, 45-55] (приложение Г4, Г5).

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: раннее начало терапии сБПВП ассоциируется с более благоприятными исходами РА в отношении потери трудоспособности, развития инвалидности, потребности в протезировании суставов и летальности [52-55];

- лечение противоревматическими препаратами может сопровождаться развитием НЛР, которые требуют тщательного мониторинга, поскольку могут ухудшать прогноз болезни [24, 54] (приложение Г6).

3.1 Консервативное лечение

- Для уменьшения болей в суставах рекомендуется применять НПВП и парацетомол, которые оказывают удовлетворительный симптоматический (анальгетический) эффект [56-59].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: несмотря на уменьшение боли и скованности на фоне лечения НПВП, они не влияют на прогрессирование деструкции суставов;

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

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

- При умеренной вероятности развития осложнений со стороны ЖКТ рекомендуется использовать селективные НПВП (с-НПВП) без дополнительной профилактики или неселективные НПВП (н-НПВП) на фоне медикаментозной профилактики НР (ингибиторы протонного насоса (ИПП)) [56, 59, 60].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Не рекомендуется (по возможности избегать) назначать с-НПВП пациентам с РА и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (для пациентов в возрасте до 50 лет SCORE2 $\geq$ 7,5%, для пациентов в возрасте 50-69 лет SCORE2 $\geq$ 10%, для пациентов в возрасте $\geq$ 70 лет SCORE2 OP $\geq$ 15%), а также при наличии установленного диагноза сердечно-сосудистого заболевания (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реваскуляризация коронарных и других артерий, мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, хроническая сердечная недостаточность), документально подтвержденного значимого атеросклероза артерий (более 50%), выраженной хронической болезни почек (СКФ $<$ 30 мл/мин/1,73 м² или СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м² и соотношение альбумин/креатинин $>$ 30 мг/г), сахарный диабет с

установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом и/или тяжелым поражением органов-мишеней (СКФ <45 мл/мин/1,73 м² независимо от наличия альбуминурии или СКФ 45-59 мл/мин/м² и наличие альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин 30-300 мг/г) или протеинурия (соотношение альбумин/креатинин >300 мг/г) или микрососудистое поражение 3 и более различных зон (микроальбуминурия+ретинопатия+нейропатия) [56, 188].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2)

- При плохой эффективности или наличии противопоказаний для назначения НПВП и парацетомола для уменьшения боли рекомендуется назначение лекарственного препарата трамадол + парацетомол в течение максимально короткого срока, не превышающего 2 недели.
- **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 2)**
- сБПВП (аналоги фолиевой кислоты, кишечные противовоспалительные препараты аminosалициловая кислота и аналогичные препараты, селективные иммунодепрессанты, противомаларийные препараты) рекомендуется назначать всем пациентам с РА (включая пациентов с высокой вероятностью развития РА) с момента постановки диагноза [61-63].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

- МТ** рекомендуется всем пациентам с диагнозом РА, как препарат «первой линии» терапии [64-74] (приложение Г6 и Г7).

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

- МТ** рекомендуется пациентам с НДА при высокой вероятности развития РА [75, 76].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: необходимо информировать пациентов о достоинствах терапии и возможных НЛР);

- рекомендации по профилактике и лечению НЛР, связанных с приемом МТ** суммированы в приложение Г7.

- МТ** рекомендуется назначать пациентам с РА индивидуализировано в зависимости от активности заболевания и риска развития НЛР [77, 78].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

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 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости [77, 78]. Рекомендуется однократный прием всей дозы МТ 1 раз/нед. Альтернативно недельную дозу МТ таблетированной формы можно разделить на 3–4 приема с интервалами в 12 часов;

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

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

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

- к факторам риска НЛР (в первую очередь «гепатотоксичности») МТ** относятся отсутствие приема фолиевой кислоты**, наличие сахарного диабета, ожирение, гиперлипидемия (гиперлипидемия, ожирение и сахарный диабет – факторы риска неалкогольного стеатоза печени), интеркуррентные инфекции, пожилой возраст, избыточное потребление алкоголя.

- МТ** не рекомендуется назначать беременным или планирующим беременность женщинам с РА в связи с высоким риском развития НЛР и нежелательных неонатальных исходов [27, 66–68, 78].

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

- На фоне лечения МТ** рекомендуется прием фолиевой кислоты** (не менее 5 мг/неделя), которую следует назначать не ранее, чем через 24 ч после перорального приема или парентерального введения МТ** [79, 80].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

- При недостаточной эффективности или плохой переносимости таблетированной формы МТ** до смены терапии сБПВП (аналоги фолиевой кислоты, кишечные противовоспалительные препараты аminosалициловая кислота и аналогичные препараты, селективные иммунодепрессанты, противомаларийные препараты) и назначения ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) или тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**), рекомендуется перевести пациентов на подкожную форму препарата [81, 82].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1)

- У пациентов с высокой активностью РА ($\text{DAS28} \geq 5.1$), которым показано назначение высокой дозы МТ** (≥ 15 мг) рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата [82-84].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *подкожная форма МТ** превосходит пероральные формы МТ** по биодоступности и фармакокинетическим параметрам при применении в дозе >15 мг/нед [78] МТ** рекомендуется применять в форме раствора для подкожного введения в предзаполненных шприцах;*

*- 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 [85, 86].*

- При наличии противопоказаний для назначения МТ** или плохой переносимости препарата рекомендуется назначить ЛЕФ** (20 мг/день) или СУЛЬФ** (2-3 г/день) [1, 189].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Терапию стандартными сБПВП (аналоги фолиевой кислоты, кишечные противовоспалительные препараты аminosалициловая кислота и аналогичные препараты, селективные иммунодепрессанты, противомаларийные препараты) рекомендуется продолжить в течение следующих 3-х месяцев, **если** через 3 месяца терапии **достигнут** умеренный эффект (снижение индекса $\text{DAS28} > 0,6$ балла от исходного при сохранении умеренной активности болезни и снижение индекса $\text{DAS28} > 1,2$ балла от исходного при сохранении высокой активности болезни по критериям EULAR) [1, 46]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При наличии показаний ССЗ** и ГХ** могут быть рекомендованы к применению в монотерапии во время беременности в случае низкой активности заболевания [27, 28].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Назначение и последующую терапию ГК при РА рекомендуется проводить только врачами-ревматологами [81-83].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При РА лечение ГК следует проводить в комбинации с МТ** (или другими сБПВП (кишечные противовоспалительные препараты аминосалициловая кислота и аналогичные препараты, селективные иммунодепрессанты, противомаларийные препараты)) в течение времени, необходимого для развития эффекта сБПВП (bridge-терапия), и коротким курсом при обострении заболевания на любой стадии РА [84-94].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

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 (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) при раннем РА [72, 79, 80];

- назначение ГК следует проводить индивидуализировано с учетом известных факторов развития НЛР (развитие иммунодефицитных состояний, эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ, серьезные заболевания сердечно-сосудистой системы, дислипидемия, сахарный диабет, системный остеопороз и др.);

- длительное (в течение более 4 месяцев) применение ГК в дозе более 10 мг/сут (особенно в комбинации с сБПВП (аналоги фолиевой кислоты, кишечные противовоспалительные препараты аминосалициловая кислота и аналогичные препараты, селективные иммунодепрессанты, противомаларийные препараты), ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) и тсБПВП (селективные

иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**) и высокая кумулятивная доза ассоциируются с нарастанием риска инфекционных осложнений;

- ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позднее, чем через 3-4 месяцев от начала терапии), а при необходимости более длительного применения, поддерживающая доза ГК не должна превышать 5 мг/сут. Длительный прием ГК – 4-6 месяцев. Хронический/постоянный прием ГК – более 6 месяцев. [46, 82];

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

- Рекомендуется проводить профилактику (препараты кальция в комбинации с витамином D) и, при необходимости, лечение (бисфосфонаты, в т.ч. Алендроновая кислота, Ибандроновая кислота, Ризедроновая кислота, Золедроновая кислота) глюкокортикоидного остеопороза у всех пациентов РА, принимающих ГК (> 3-х месяцев, в дозе > 5 мг/день) [41, 95]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При обострении моно/олигоартрита на фоне лечения сБПВП (аналоги фолиевой кислоты, кишечные противовоспалительные препараты аminosалициловая кислота и аналогичные препараты, селективные иммунодепрессанты, противомаларийные препараты), рекомендуется проведение локальной инъекционной терапии ГК (введение внутрисуставное или периартикулярно при теносиновите) [96-101].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: повторное введение ГК рекомендуется проводить не чаще 1 раза в 3 мес.;

- количество инъекций в разные суставы четко не регламентировано;

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

- При отсутствии противопоказаний терапию ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) или тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**) рекомендуется назначать пациентам с РА при наличии факторов риска неблагоприятного прогноза (раннее развитие эрозий суставов, высокие титры РФ и АЦЦП, высокая клиническая и лабораторная активность) 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** с сБПВП [102-112].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: до назначения ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) и тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**), МТ** (включая подкожную форму) в монотерапии или комбинации со стандартными сБПВП (кишечные противовоспалительные препараты аминосалициловая кислота и аналогичные препараты, селективные иммунодепрессанты, противомаларийные препараты) должен применяться в адекватных дозах;

- все ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) и тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**) (в комбинации с МТ) в целом обладают одинаковой эффективностью и безопасностью [55, 61-63, 72, 74, 76, 102-107, 112] При выборе ГИБП и тсБПВП необходимо учитывать возможные нарушения липидного профиля крови на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6 и возможное повышение риска тромботических осложнений у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, а также герпетической инфекции Herpes Zoster при лечении с применением тсБПВП. Необходимо учитывать следующие факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и злокачественных новообразований при назначении тсБПВП: возраст более 65 лет, курение в настоящем или в прошлом, другие сердечно-сосудистые риски (такие, как диабет, ожирение, гипертензия), другие факторы риска злокачественных новообразований (наличие злокачественных новообразований в анамнезе, за исключением успешного лечения меланомы), факторы риска тромботических осложнений (инфаркт миокарда или сердечная недостаточность в анамнезе, рак, наследственные нарушения свертываемости крови, а также пациенты, принимающие комбинированные гормональные контрацептивы или заместительную гормональную терапию, проходящие обширное оперативное вмешательство или лежащие пациенты).

- алгоритм применения, клинические проявления инфузионных реакций и их профилактики на фоне лечения ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) представлены в **приложении Г8 и приложение Г9**;

- рекомендации, касающиеся предотвращения и дополнительного обследования пациентов с РА до начала терапии ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные

антитела, селективные иммунодепрессанты) и тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**), суммированы в приложение Г10 и Г11;

- Лечение ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) или тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**) рекомендуется проводить в комбинации с МТ** с целью увеличения эффективности терапии, так же возможна их комбинация с другими сБПВП (кишечные противовоспалительные препараты, аминосалициловая кислота и аналогичные препараты, селективные иммунодепрессанты, противомаларийные препараты) [61, 112]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Рекомендуется антифибротическая терапия пациентам с РА-ИЗЛ при хроническом течении с прогрессирующим фиброзирующим фенотипом для замедления прогрессирующего снижения легочной функции, снижения риска обострений и увеличения продолжительности жизни.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии:

- В настоящее время показано, что при ИЗЛ с прогрессирующим фибротическим течением, включая РА-ИЗЛ, нинтеданиб позволяет достоверно замедлить скорость снижения легочной функции (ФЖЕЛ) вне зависимости от наличия или отсутствия ВРКТ-паттерна ОИП;
- Нинтеданиб применяется в дозировке 150 мг 2 раза в день;
- Возможна комбинированная терапия лекарственным препаратом Нинтеданиб и различными БПВП, тсБПВП и ГИБП, в том числе Ритуксимабом.
- При недостаточной эффективности монотерапии МТ** и при отсутствии противопоказаний и факторов неблагоприятного прогноза рекомендовано переключение на монотерапию СУЛЬФ** или ЛЕФ** или назначение комбинированной терапии МТ**, СУЛЬФ** и ГХ** [45, 52-54]
- **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)**
- При наличии противопоказания для назначения и плохой переносимости МТ** (включая подкожную форму препарата) и других сБПВП (СУЛЬФ**, ЛЕФ**, ГХ**) рекомендовано проведение монотерапии ГИБП, которые официально зарегистрированы для монотерапии

РА, в первую очередь ингибиторами интерлейкина (ТЦЗ**, СРЛ**, ОЛК**, ЛЕВ**) или тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**) [46, 112-116].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 1)

- При отсутствии улучшения (критерии EULAR) через 3 месяца или не достижении ремиссии/низкой активности РА (в зависимости от выбранной цели терапии) через 6 месяцев от начала терапии ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) (или тсБПВП (БАРИ**, ТОФА**, УПА**)) рекомендуется «переключить» (switch) пациента на лечение ГИБП с другим механизмом действия или тсБПВП при «первичной» неэффективности ГИБП или тсБПВП. В случае вторичной неэффективности (ускользания/потери эффекта) возможно переключение на ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) как одной группы, так и с иным механизмом действия или тсБПВП. (БАРИ**, ТОФА**, УПА**) [46, 116, 118],

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- В случае достижения ремиссии (длительность не менее 12 месяцев на фоне терапии), после отмены ГК, рекомендуется постепенное тщательно контролируемое снижение («титрование») дозы или в редких случаях отмена ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) [118-128].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *возможность отмены ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) более вероятна у пациентов с ранним РФ/АЦЦП негативным вариантом РА;*

*- для поддержания ремиссии после снижения дозы (или отмены) ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) необходима адекватная терапия МТ**, включая применение подкожной формы препарата;*

- при развитии обострения заболевания на фоне уменьшения дозы (или отмены) ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты), 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 контролируемое снижение дозы ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) может чаще приводить к развитию обострения, в связи с этим должна проводиться более постепенно и осторожно.

- При достижении длительной стойкой ремиссии (не менее 12 месяцев) после прекращения лечения ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы сБПВП (МТ**, СУЛЬФ**, ЛЕФ**, ГХ**) по согласованию с пациентом [44, 51].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у пациентов с развернутой и поздней стадиями РА отмена стандартных сБПВП (МТ**, СУЛЬФ**, ЛЕФ**, ГХ**) нецелесообразна, т.к. достаточно часто приводит к обострению заболевания [124, 129].

Применение биоаналогов ГИБП при РА [130-132]

- Выбор оригинального ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) или его биоаналога для лечения пациентов рекомендуется проводить с учетом:
 - мнения квалифицированного врача-ревматолога;
 - принципов доказательной медицины (доказанная терапевтическая эффективность и безопасность биоаналога), т.к. эффективность и безопасность биоаналогов при разных заболеваниях может отличаться от соответствующих показателей оригинальных ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты);
 - оригинальный ГИБП не может автоматически заменяться на его биоаналог: замена препаратов может осуществляться только на основе консенсуса врача-ревматолога и пациента
 - в случае наличия необходимого уровня эффективности и безопасности текущей терапии не рекомендуется автоматическая замена одного торгового наименования ГИБП на другое [130-132].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- При развитии вторичного иммунодефицита возможно проведение заместительной терапии с использованием внутривенного иммуноглобулина в дозировке 0,5 – 1,0 г/кг массы тела.

Уровень достоверности доказательств - С (уровень убедительности рекомендаций – 5)

3.2 Хирургическое лечение

- Эндопротезирование или артродез суставов рекомендуется при наличии выраженных структурных изменений, сопровождающихся стойкой болью и нарушениями функции суставов [133, 134, 190].

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

- Проведение лаважа с использованием артроскопии или синовэктомии рекомендуется пациентам с РА при наличии стойкого синовита сустава и отсутствии эффекта от консервативной терапии [135, 191-194].

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

Комментарии: рекомендации, касающиеся лечения пациентов с РА в периоперационном периоде, суммированы в приложении Г13 и Г14.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Рекомендуется проводить образование пациентов, том числе в рамках школ пациентов, страдающих РА [136-138].

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

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

- пациента необходимо обеспечить информацией о характере заболевания (включая коморбидную патологию), принципах терапии и исходах, достоинствах и потенциальных недостатках терапии, физической активности в повседневной жизнедеятельности;

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

Результаты научных исследований, накопленный клинический опыт в целом свидетельствуют об эффективности использования нефармакологических методов лечения при РА. Однако это касается в первую очередь таких вмешательств как лечебная физкультура и отдельные методы физиотерапии.

- С момента установления диагноза пациентам с РА рекомендуется назначение ЛФК, включая аэробные тренировки, сначала под руководством инструктора по ЛФК, затем дома с профессиональной поддержкой, которые могут сочетаться с силовыми упражнениями, комплексами для улучшения подвижности кистей [139-147].

Уровень убедительности рекомендаций – С (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 и снижает риск коморбидных заболеваний в первую очередь сердечно-сосудистой системы.

- Эрготерапия (ЭТ) рекомендована как дополнение к медикаментозному лечению. При функциональных ограничениях при РА необходима ЭТ, обучающая правильному поведенческому стереотипу [143, 144].

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

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

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

- При боли и/или деформациях суставов стопы рекомендуется использовать ортопедические стельки и ортопедическую обувь [1, 146].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Бальнеотерапия (БТ) рекомендуется в качестве дополнительного метода лечения пациентов с низкой активностью РА при наличии показаний [148]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: исследования по использованию различных природных ресурсов при РЗ малочисленны, их методологический уровень низкий (небольшие группы пациентов, разнородные методы оценки), улучшения, достигнутые в ходе их применения незначительны, независимо от типа вмешательства, что не позволяет сделать однозначных выводов о преимуществах использования того или иного природного ресурса и, самое главное, его безопасности.

- пациенты должны быть проинформированы о существующих физиотерапевтических методах, но доказательной базы их эффективности недостаточно, в выборе физиотерапевтического метода должны учитываться предпочтения пациента;

- БТ может применяться у пациентов с РА с низкой активностью для уменьшения боли и улучшения, функциональный статус.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- 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, поддержание нормальной массы тела, соблюдение гигиены полости рта [1,12].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: курение, ожирение и пародонтит – факторы риска развития и прогрессирования РА, снижения эффективности лечения сБПВП (МТ**, СУЛЬФ**,

*ЛЕФ**, ГХ**) и иФНОα, увеличения летальности, в том числе обусловленной сердечно-сосудистыми заболеваниями.*

- Рекомендуется проведение вторичной профилактики прогрессирования РА и развития коморбидной патологии, которая должна быть основана на подавлении активности воспаления [37, 149-152].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: *достижение низкой активности или ремиссии приводит к снижению преждевременной летальности при РА [37]*

- В качестве основного метода оценки активности воспаления при РА рекомендуется применять индекс DAS28 [21] (**Приложение Г2**)

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- 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**) [44].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при оценке активности РА и эффективности проводимого лечения наиболее часто используются критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS28-COЭ или DAS28-CPБ, упрощенные (SDAI – Simplified Disease Activity Index) и клинический (CDAI – Clinical Disease Activity Index) индексы активности заболевания.*

- Для оценки ремиссии рекомендуется использовать критерии ACR/EULAR [21] (**Приложение Г1**).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

- Лечение пациентов с РА настоятельно рекомендуется проводить ревматологами (в виде исключения – врачами-терапевтами и врачами общей практики (семейный врач), но при консультативной и организационной поддержке врача-ревматолога) с привлечением

других специалистов (травматолог-ортопед, врач по медицинской реабилитации, врач-кардиолог, врач-офтальмолог, врач-невролог и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента [149-152].

- Лечение пациентов с РА ГИБП и тсБПВП может проводиться только специалистом-ревматологом в амбулаторных условиях, в дневном стационаре и круглосуточном стационаре. Выбор условий оказания медицинской помощи осуществляется врачом-ревматологом с учетом показаний к назначению конкретного метода лечения, наличия коморбидных состояний, условий лечения лекарственным препаратом, указанных в инструкции лекарственного препарата, индивидуальных особенностей пациента (проживание в городе или сельской местности, особенности режима работы пациента, возможность проведения регулярных инъекций и др.). Пациенты, получающие лечение ГИБП и тсБПВП, должны консультироваться специалистом-ревматологом не реже 1 раза в 6 мес. Рекомендуется комиссионное решение вопросов об инициации терапии ГИБП и тсБПВП, а также об изменении схемы терапии данными препаратами и переключение на другие препараты из этих групп.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: функциональное состояние и прогноз у пациентов, находящихся под наблюдением у ревматологов, лучше, чем у врачей общей практики [153-155];

- мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с РА позволяет снизить негативное влияние коморбидной патологии на течение заболевания, эффективность фармакотерапии и прогноз заболевания.

6.1 Показания к направлению к врачу-ревматологу

- Рекомендуется пациента с клиническим подозрением на РА направлять на консультацию к врачу-ревматологу для уточнения диагноза и назначения терапии [149-152].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: клиническое подозрение на РА формируется врачом «первого контакта» (врачом общей практики (семейный врач), терапевтом или врачом другой специальности) на основании следующих симптомов: припухлость ≥ 1 сустава на момент осмотра, утренняя скованность продолжительностью ≥ 30 минут, положительные симптомы «сжатия» кистей и/или стоп [19, 156]. Дополнительными признаками, позволяющими

заподозрить РА, являются: стойкие (длительностью более 6 недель) полиартралгии, выявление при обследовании повышения СОЭ, СРБ, ревматоидного фактора, АЦЦП.

6.2 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 СБПВП (МТ**, СУЛЬФ**, ЛЕФ**, ГХ**)
- решение вопроса о назначении ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) и тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**) и инициация данных методов терапии
- развитие осложнений РА или тяжелых НЛР у пациента, получающего ГК, СБПВП (МТ**, СУЛЬФ**, ЛЕФ**, ГХ**), ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) и тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**), при необходимости коррекции терапии из-за развития НЛР
- программная терапия (курсовое лечение) с применением ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) и тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**) в условиях круглосуточного ~~и дневного~~ стационара.

6.2.А. Показания к направлению в дневной стационар по профилю «ревматология»:

- инициация терапии ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) и тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**)
- программная терапия (курсовое лечение) с применением ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) и тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**) в условиях дневного стационара.
- внутрисуставные инъекции
- проведение медицинских обследований, которые невозможно выполнить в амбулаторных условиях.

6.3. 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 как минимум двух показателей из перечисленных, является обязательным).
- проведение в полном объеме запланированного лечения в случае госпитализации в рамках программной терапии (курсового лечения)

6.4 Постановка диагноза

Диагноз РА следует стремиться поставить как можно раньше, желательно в течении первых 1-3 месяца от появления первых симптомов болезни [11,12]. Для постановки диагноза рекомендуется учитывать классификационные критерии РА ACR/EULAR [19] (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 значение имеет определение числа воспаленных суставов, которое учитывает, как припухлость, так и болезненность сустава, выявляемых при объективном исследовании.

- Оценка статуса пациента основывается на выделении 4 категорий суставов:

Суставы исключения:

- Не учитываются изменения дистальных межфаланговых суставов, первых запястно-пястных суставов и первых плюснефаланговых суставов

Крупные суставы:

- Плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные

Мелкие суставы:

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

Другие суставы:

- Суставы, которые могут быть поражены при РА, но не включены ни в одну из перечисленных выше групп (например, височно-нижнечелюстной, акромиально-ключичный, грудинно-ключичный и др.)

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

- 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 [157]
- Пациенты с ранней стадией РА, которые на момент осмотра не полностью соответствуют классификационным критериям РА. В этом случае диагноз 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 какого-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.

6.5 Примеры формулировки клинических диагнозов:

- РА серопозитивный, развернутая стадия, активность 2 (DAS28=3.3), эрозивный (рентгенологическая стадия II), АЦЦП позитивный, ФК - II, (M05.8).
- РА серонегативный, ранняя стадия, активность 3 (DAS28=5.8), неэрозивный (рентгенологическая стадия I), АЦЦП позитивный, ФК - I, (M06.0).
- РА серопозитивный, поздняя стадия, активность – 3 (DAS28=6.0) с системными проявлениями (ревматоидные узелки), эрозивный (рентгенологическая стадия III), АЦЦП позитивный, ФК - II, осложнения: вторичный амилоидоз с поражением почек, (M05.3).
- Вероятный РА, серонегативный, ранняя стадия, активность – 2 (DAS28=3.5), неэрозивный (рентгенологическая стадия I), АЦЦП негативный, ФК – I, (M06.9).

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющая на течение и исход заболевания)

7.1. Коморбидность

Характер сопутствующих (коморбидных) заболеваний имеет важнейшее значение для выбора тактики лечения с точки зрения, как эффективности, так и безопасности терапии. [37, 158, 159]

- Профилактическая противовирусная терапия (энтекавир, тенофовир) рекомендована всем пациентам, являющимся носителями хронической (HBsAg++ve) и окультной (HBsAg-ve, Anti-HBc+ve, HBV DNA+ve) инфекции вирусом гепатита В, которые нуждаются в терапии ГИВП или ТБВП. 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**. У пациентов, не получающих противовирусную терапию, рекомендуется назначать СУЛЬФ** и ГХ**, а не МТ** и ЛЕФ** [54, 160-165]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с РА и латентной туберкулезной инфекцией перед назначением ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) и тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**) рекомендуется проводить профилактическое туберкулостатическое лечение изониазидом** или рифампицином** (выбор схемы профилактического лечения осуществляется врачом-фтизиатром с учетом противопоказаний, лекарственных взаимодействий и рисков НЛР у конкретного пациента); лечение ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) рекомендуется начинать не раньше, чем через 1 месяц после начала туберкулостатической профилактики латентной туберкулезной инфекции. [25, 166-168] (**Приложение Г14**).

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии. *риск реактивации латентной туберкулезной инфекции или возникновения её de novo на фоне лечения ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) и тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**) [169, 170]: высокий: ИНФ**, АДА**, ГЛМ**, ЦЗП**;* умеренный: ЭТЦ**, АБЦ**, ТЦЗ**, СЛР**;

*низкий: РТМ** и тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**). Целесообразно учитывать степень риска при выборе препаратов у пациентов с туберкулезной инфекцией в анамнезе.*

- Пациентам с РА, страдающим любыми злокачественными новообразованиями, лечение сБПВП (за исключением ГХ** и СУЛЬФ**) и ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) рекомендуется приостановить на время проведения химиотерапии и радиотерапии и в последующем проводить при консультативной поддержке врача-онколога [54]

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- сБПВП (МТ**, СУЛЬФ**, ЛЕФ**, ГХ**), ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) и тсБПВП (селективные

иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**) у пациентов с РА с немеланомным раком кожи и солидными опухолями в анамнезе рекомендуется применять с осторожностью [54].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- У пациентов с РА, имеющих анамнестические данные о наличии лимфопролиферативных заболеваний, рекомендуется прием ГХ**, СУЛЬФ**, РТМ**; лечение иФНОα не рекомендуется; другие сБПВП (МТ**), ГИБП (ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) и тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**) следует назначать с осторожностью [54].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

7.2. Вакцинация

- Всем пациентам с РА при отсутствии противопоказаний до начала лечения (МТ**, СУЛЬФ**, ЛЕФ**, ГХ**), ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) и тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**) рекомендуется проведение вакцинации инактивированными вакцинами против инфекции вирусом гриппа, инактивированными вакцинами против пневмококковой инфекции. По эпидемиологическим показаниям рекомендуется введение вакцин и/или применение комбинации моноклональных антител длительного действия против иных вирусных инфекций [171-173].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Пациентам с РА проведение вакцинации против вирусных инфекций, гепатит А и В, рекомендуется в группах высокого риска (эндемичные регионы, медицинские работники и др.). В случаях верифицированного контакта с инфекцией, обусловленной вирусом гепатита В (инфицированные иглы, укушенные раны и т. д.), показана бустерная вакцинация или пассивная иммунизация [171-173].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Проведение вакцинации против инфекции вирусом опоясывающего герпеса (herpes zoster) рекомендуется пациентам с РА, старше 60 лет, в первую очередь которым планируется терапия тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**) [171-174].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Проведение вакцинации живыми вакцинами (корь, краснуха, паротит, полиомиелит, желтая лихорадка и др.) на фоне лечения ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) рекомендуется при наличии показаний по согласованию с ревматологом при низкой активности РА или ремиссии [171-173].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)

- Назначение живых аттенуированных вакцин не рекомендуется в течение первых 6 мес. жизни детям, рожденным от матерей с РА, получавших ГИБП (иФНОα, ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) во второй половине беременности [171-173].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

7.3. Беременность

- Рекомендуется планировать беременность у больных РА, поскольку его течение на фоне гестации и исходы последней в значительной степени определяются активностью заболевания и проводимой терапией [27, 175].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- 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 [26, 27, 176, 177].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Осмотр ревматолога рекомендуется беременным пациенткам с РА не реже 1 раза в I триместр и после родоразрешения [178].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 53)

Комментарии: рекомендации, касающиеся применения противоревматических препаратов во время беременности и лактации суммированы в **приложении Г15**.

Критерии оценки качества медицинской помощи

1.	Выполнена консультация врачом-ревматологом	Да/Нет
2.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый (если не выполнен в течение последних 3-х месяцев до достижения ремиссии/низкого уровня активности РА, после достижения ремиссии/низкого уровня активности РА - не реже 1 раза в 6 месяцев)	Да/Нет
3.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (креатинин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, глюкоза, холестерин) (если не выполнен в течение последних 3-х месяцев до достижения ремиссии/низкого уровня активности РА, после достижения ремиссии/низкого уровня активности РА - не реже 1 раза в 6 месяцев)	Да/Нет
4.	Выполнено определение содержания IgM РФ в крови (при установлении диагноза)	Да/Нет
5.	Выполнено определение содержания анти-ССР (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 рентгенография плюсны и фаланг пальцев стопы (при отсутствии проведения в последние 12 месяцев), за исключением поздних рентгенологических стадий.	Да/Нет

9.	Проведена терапия лекарственными препаратами: антагонистом фолиевой кислоты из группы антиметаболитов и/или группы аминосалициловой кислоты и аналогичных лекарственных препаратов и/или группы аминохинолины и/или группы иммунодепрессанты и/или группы моноклональные антитела (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
----	--	--------

Список литературы

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 ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13. DOI:10.14412/1995-4484-2008-529
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. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. О классификации ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;46(1):5-16. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2008-848>

11. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care*. 2018 Jun;45(2):237-255. doi:10.1016/j.pop.2018.02.010.
12. 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. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210602
13. van Steenbergen HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJJ et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 491-496. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209846.
14. Makol A, Matteson EL, Warrington KJ. Rheumatoid vasculitis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 Jan;27(1):63-70. doi:10.1097/BOR.0000000000000126.
15. Patel R, Akhondi H. Felty Syndrome. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-2019 Oct 30.
16. 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-
17. 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
18. 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
19. 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. doi:10.1002/art.27584
20. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203284
21. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Amer* 2009;35:745-57, doi:10.1016/j.rdc.2009.10.001.
22. 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. DOI:[10.1007/s00296-018-4109-y](https://doi.org/10.1007/s00296-018-4109-y)

23. 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

24. 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

25. Чичасова НВ, Насонов ЕЛ. Безопасность применения генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. *Современная ревматология.* 2010; 1: 46-58.

26. Flint J, Panchal S, Hurrell A, 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 Sep;55(9):1693-7. doi:10.1093/rheumatology/kev404. Epub 2016 Jan 10.

27. 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 May;75(5):795-810. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208840.

28. 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). *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (10): 1914. doi: 10.1093/rheumatology/keu168

29. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13:234–243. doi: 10.1038/nrrheum.2017.23

30. 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 Rheum Dis* 2007; 66, 143-150. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.061002>

31. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Annals of the*

Rheumatic Diseases. 2013; 72: 804-814. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203158
doi:10.1136/annrheumdis-2012-203158

32. 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. doi: 10.1055/s-0035-1564696.

33. 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

34. 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.

35. 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

36. 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

37. 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

38. Aslam F., Bandedali S.J., Khan N.A., Alam M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a metaanalysis and systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(4):534-43. DOI:10.1002/acr.21861

39. Кириллова И.Г., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Удачкина Е.В., Маркелова Е.И., Горбунова Ю.Н., Корсакова Ю.О., Глухова С.Н. Хроническая сердечная недостаточность у больных ранним ревматоидным артритом до назначения базисной противоревматической терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):51-58. DOI:10.20996/1819-6446-2020-01-02

40. 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

41. 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

42. Лисицына Т. А., Вельтищев Д. Ю., Серавина О. Ф., Ковалевская О. Б., Зелтынь А. Е., Фофанова Ю. С., Новикова Д. С., Попкова Т. В., Насонов Е. Л. Психические расстройства у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2011. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihicheskie-rasstroystva-u-bolnyh-revmatoidnym-artritom>

43. 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. doi: 10.1097/RHU.0000000000000489.

44. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma J, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010; 69:631–637. doi: 10.1136/ard.2009.123919

45. 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>

46. 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

47. 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. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203339

48. 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

49. 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. doi:10.1136/annrheumdis-2015-2083

50. 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. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204317
51. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3-15. doi:10.1136/annrheumdis-2015-20
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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
56. 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
57. 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. doi: 10.3310/hta12110
58. 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

59. 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.
60. 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.
61. 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
62. 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
63. 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
64. 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
65. 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
66. 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. doi: 10.1136/ard.2008.092668
67. 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. doi: 10.4081/reumatismo.2013.207.
68. 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. doi: 10.1016/j.reuma.2014.02.012

69. 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
70. 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>
71. 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. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.01.010
72. 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
73. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. *Научно-практическая ревматология* 2014; 52: 8-26.
74. 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.
75. 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
76. 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.
77. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211268
78. 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

79. 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
80. 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. DOI:10.1136/ard.2008.094474
81. 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
82. 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
83. 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. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-205228
84. Schiff MH, Sadowski P. Oral to subcutaneous methotrexate dose-conversion strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2017; 37: 213-218. doi: 10.1007/s00296-016-3621-1
85. 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. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205489
86. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204788
87. 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

88. 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
89. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) – место глюкокортикоидов. *Научно-практическая ревматология* 2015;53:238-250
90. 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. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-eular.5481
91. Verschueren P, Westhovens R. The use of glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1316-1317. Doi:10.1093/rheumatology
92. 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. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209212
93. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210647
94. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210135
95. 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. DOI:10.1016/j.jbspin.2014.10.001
96. 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.00000000000016714.
97. 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. DOI:10.1016/j.jbspin.2010.02.008

98. 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. doi: 10.1097/PHM.0000000000000174.

99. 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. doi: 10.1007/s10067-016-3397-4

100. 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. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.11.023

101. Gvozdrenović 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. doi: 10.1007/s10067-013-2465-2

102. 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

103. 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

104. 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

105. 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)

106. 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
107. 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
108. 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
109. 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.
110. 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. doi: 10.1002/acr2.11052
111. Stevenson M, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens J, Hernandez-Alava M, Paisley S, Dickinson K, Scott D, Young A, Wailoo A. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016 Apr;20(35):1-610. doi: 10.3310/hta20350
112. 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
113. Doria A, Zavaglia D. Monotherapy is a relevant option in rheumatoid arthritis treatment: a literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):862-871.
114. 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)*. 2017 May 1;56(5):689-697. doi: 10.1093/rheumatology/kew271

115. 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
116. 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
117. 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
118. 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
119. 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
120. 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
121. 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
122. 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
123. 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
124. 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

125. 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
126. 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
127. 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
128. 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
129. 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.
130. 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
131. Насонов Е.Л. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-640. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-628-640>
132. 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
133. Crawford RW, Murray DW. Total hip replacement: indications for surgery and risk factors for failure. *Ann Rheum Dis.* 1997 Aug;56(8):455-7. doi: 10.1136/ard.56.8.455
134. Danoff JR, Moss G, Liabaud B, Geller JA. Total knee arthroplasty considerations in rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis.* 2013;2013:185340. doi:10.1155/2013/185340135.
135. Klint E, Catrina AI, Matt P, et al. Evaluation of arthroscopy and macroscopic scoring. *Arthr Res Ther.* 2009;11: R81. doi:10.1186/ar2714
136. 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. doi: 10.1186/s12891-015-0663-6

137. Ndosi M, Adebajo A. Patient education in rheumatoid arthritis: is the needs-based approach the way forward? *Clin Rheumatol* 2015; 34:1827–1829. DOI:10.1007/s10067-015-3063-2

138. 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. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.01.010

139. 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

140. 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

141. 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

142. 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.

143. 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

144. 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.

145. 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>

146. Каратеев А.Е., Сухарева М.В., Лиля 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>

147. 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

148. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Boers M, Cardoso JR, Lambeck J, de Bie R, de Vet HC. Balneotherapy (or spa therapy) for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 11;2015(4):CD000518. doi:10.1002/14651858.CD000518.

149. 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

150. 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.

151. 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

152. 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 Jan 13;17:18. doi:10.1186/s12891-016-0870-9.

149. 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

150. 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.

151. Roubille C, Richer V, Startino T, et al. The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 480-489. Doi:10.1136/annrheumdis-2014-206624.

152. 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
153. 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
154. 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
155. 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
156. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002 Apr;61(4):290-7. doi:10.1136/ard.61.4.290.
157. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24.
158. 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
159. 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.
160. 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>
161. 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>
162. 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>

163. 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>
164. 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>
165. Nagashima T, Maruyama A, Kamata Y, Minota S. Unchanged serum viral load and liver function during tocilizumab treatment in a patient with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection. *Rheumatol Int* 2012; 32:2231–2232. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2060-2>
166. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, et al.; SAFE BIO (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
167. 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
168. 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
169. 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
170. 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.
171. 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. doi: 10.1136/ard.2010.137216
172. 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

173. 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
174. 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>
175. Hunt N, Talabi MB. Family Planning and Rheumatoid Arthritis. Curr Rheumatol Rep. 2019;21(5):16. doi:10.1007/s11926-019-0816-y.
176. 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. doi: 10.1093/rheumatology/kev405
177. Матьянова ЕВ, Кошелева НМ, Алекберова ЗС и др. Влияние беременности на активность ревматоидного артрита и его терапию по данным проспективного наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):266–273. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-266-273>
178. Krause ML, Makol A. Management of rheumatoid arthritis during pregnancy: challenges and solutions. Open Access Rheumatol. 2016 Mar 23;8:23-36. doi: 10.2147/OARRR.S85340.
179. Амирджанова В. Н. Шкалы боли и HAQ в оценке пациента с ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. 2006; 2: 60-65
180. Амирджанова В. Н., Койлубаева Г. М., Горячев Д. В., Фоломеева О. М., Эрдес Ш. Ф. Валидация русско-язычной версии Health assessment Questionnaire (haq) // Научно-практическая ревматология. 2004; 2:59-64.
181. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y. et all. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2007 Jun 5; 146(11):797-808. doi: 10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00008.
182. Kobayashi H, Watanabe H, Ohira H. [Rheumatoid arthritis and viral hepatitis]. Nihon Rinsho. 2016 Jun; 74(6):1007-11.
183. Watanabe T, Fukae J, Fukaya S. et all. Incidence and risk factors for reactivation from resolved hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. Int J Rheum Dis. 2019 Apr;22(4):574-582. doi: 10.1111/1756-185X.13401 184

184. Carroll MB, Fields JH, Clerc PG. Rheumatoid arthritis in patients with HIV: management challenges. *Open Access Rheumatol.* 2016 Apr 29;8:51-59. doi: 10.2147/OARRR.S87312
185. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J. et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax.* 2001 Aug;56(8):622-7. doi: 10.1136/thorax.56.8.622
186. Koslow M, Young JR, Yi ES. et al. Rheumatoid pulmonary nodules: clinical and imaging features compared with malignancy. *Eur Radiol.* 2019 Apr;29(4):1684-1692. doi: 10.1007/s00330-018-5755-x
187. Assayag D, Elicker BM, Urbania TH, Colby TV, Kang BH, Ryu JH, King TE, Collard HR, Kim DS, Lee JS. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: radiologic identification of usual interstitial pneumonia pattern. *Radiology.* 2014 Feb; 270(2):583-8. doi: 10.1148/radiol.13130187
188. 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 Mar;74(3):480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
189. Golicki D, Newada M, Lis J. et al. Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122(1-2):22-32. doi: 10.20452/pamw.1131.
190. Yeoh D, Tourret L. Total wrist arthroplasty: a systematic review of the evidence from the last 5 years. *J Hand Surg Eur Vol.* 2015 Jun;40(5):458-68. doi: 10.1177/1753193414539796
191. Ryu J, Saito S, Honda T. et al. [Comparison between the arthroscopic and open synovectomies for rheumatoid knee--a retrospective and random study on the results of the two methods]. *Ryumachi.* 1995 Dec;35(6): 880-8
192. Tanaka N, Sakahashi H, Hirose K. et al. Arthroscopic and open synovectomy of the elbow in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Mar; 88(3):521-5. doi: 10.2106/JBJS.E.00472
193. Tanaka N, Sakahashi H, Hirose K. et al. Volume of a wash and the other conditions for maximum therapeutic effect of arthroscopic lavage in rheumatoid knees. *Clin Rheumatol.* 2006 Feb; 25(1):65-9. doi: 10.1007/s10067-005-1143-4

194. Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishii S. Effects of needle-arthroscopic lavage with different volumes of fluid on knee synovitis in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2002 Feb;21(1):4-9. doi: 10.1007/s100670200002

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Насонов Евгений Львович – научный руководитель федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор мед наук, профессор, академик РАН, г. Москва, президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»;
2. Лиля Александр Михайлович - директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», заведующий кафедрой ревматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного последипломного образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор мед наук, профессор, член-корреспондент РАН, г. Москва, член Правления и Президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»;
3. Каратеев Дмитрий Евгеньевич - руководитель Московского областного ревматологического центра, заведующий отделением ревматологии отдела терапии профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей государственного бюджетного учреждения здравоохранения московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», доктор медицинских наук, г. Москва, член Правления и Президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»;
4. Мазуров Вадим Иванович - заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э.Эйхвальда федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий научно-исследовательской лаборатории ревматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, г. Санкт-

Петербург, вице-президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»;

5. Амирджанова Вера Николаевна – ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, г. Москва, член Правления и Президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»;

6. Белов Борис Сергеевич – заведующий лаборатории изучения роли инфекций федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, г. Москва, член Правления Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»;

7. Гордеев Андрей Викторович - заведующий лаборатории ранних артритов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, член Правления и Президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»;

8. Галушко Елена Андреевна - ведущий научный сотрудник лаборатории ранних артритов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, г. Москва, член Правления и Президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»;

9. Дубинина Татьяна Васильевна – заведующая лабораторией медико-социальных проблем ревматологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», кандидат медицинских наук, г. Москва, и.о. генерального секретаря Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»;

10. Жилиев Евгений Валерьевич – главный врач Европейского медицинского центра, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, член Правления и Президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»;

11. Лукина Галина Викторовна – руководитель отдела ревматологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова» департамента здравоохранения г. Москва,

доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, член Правления и Президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»;

12. Пчельникова Полина Игоревна – президент ОООИ «Российская ревматологическая ассоциация «Надежда»», Ph.D., г. Москва.

13. Чичасова Наталья Владимировна – старший преподаватель учебно-методического отдела федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», доктор медицинских наук, профессор, г. Москва, член Правления и Президиума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»;

Конфликт интересов: все члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке клинических рекомендаций по РА.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с РА составлены в соответствии с требованиями по разработке клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями, часть 2 статьи 76 Федерального закона от 21.11.2011г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №103н от 28.02.2019г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». Клинические рекомендации основаны на доказательном клиническом опыте, описывающем действия врача, по диагностике, дифференциальной диагностике, лечению, реабилитации и профилактике РА.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-ревматолог;
2. Врач-терапевт;
3. Врач общей практики (семейный врач);
4. Врачи других специальностей, занимающихся диагностикой и ведением пациентов с РА

Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не заменяют личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей течения РА и мнения пациентов. Настоящие рекомендации учитывают накопленный российский и международный опыт ведения пациентов с РА и базируются на клинических рекомендациях, опубликованных Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» [52], Европейской антиревматической Лиги (EULAR, European League Against Rheumatism) 2016 г [12, 44, 46], Британского ревматологического общества [24] и клинических рекомендациях Американского колледжа ревматологов [54].

Приложение А2-1 Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с

	применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Приложение А2-2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Приложение А2-3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по

	интересующим исходам не являются согласованными)
С	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

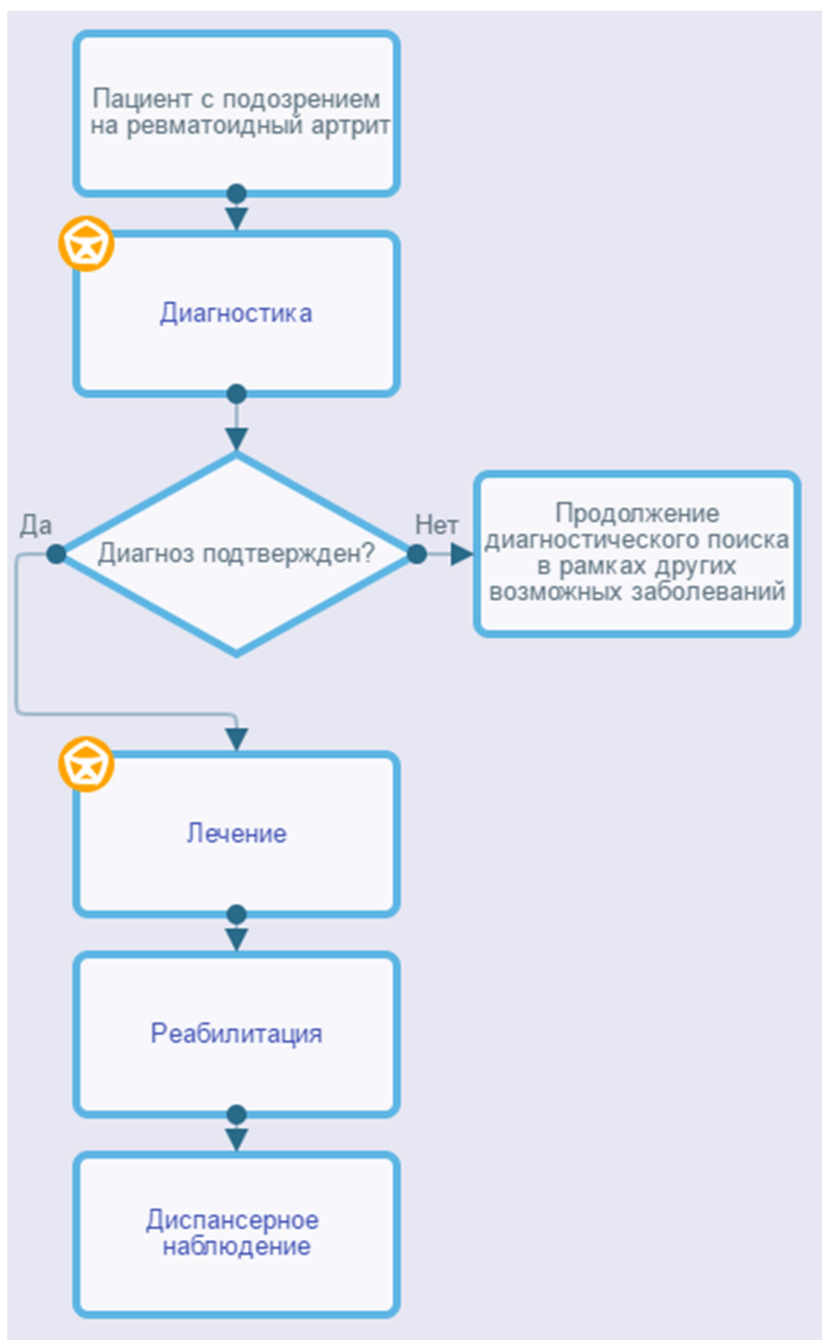
А3-1 Предварительная номенклатура базисных противовоспалительных препаратов* [44]

Базисные противовоспалительные препараты (БПВП)			
Синтетические БПВП		Генно-инженерные биологические препараты (Биологические БПВП)	
Стандартные БПВП	«Таргетные» синтетические БПВП	Оригинальные ГИБП (биологические БПВП)	Биоаналоги ГИБП (биологические БПВП)
- Метотрексат** - Лефлуномид** - Сульфасалазин** - Гидроксихлорохин** - Другие	- Ингибиторы Янус киназы - Тофацитиниб** - Барицитиниб** - Упадацитиниб**	иФНО-α: - Инфликсимаб** - Адалимуаб** - Голимумаб** - Цертолизумаба пэгол** - Этанерцепт** Ингибиторы ИЛ6: - Тоцилизумаб** - Сарилумаб** - Олокизумаб** - Левилимаб** Ингибиторы ИЛ1: - Анакинра** Анти CD20 моноклональные антитела: - Ритуксимаб** ГИБП с другим механизмом действия: - Абатацепт**	

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

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

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 болевают 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 20-30% пациентов болезнь начинается после перенесенной инфекции, чаще всего носоглоточной. В то же время многолетние поиски специфического микроорганизма, вызывающего ревматоидный артрит, не привели к успеху, поэтому нет оснований считать эту болезнь инфекционной. Также доказано, что курение увеличивает риск развития ревматоидного артрита. Примерно у трети пациентов первые симптомы появляются без видимой причины.

Несмотря на то, что истинная причина ревматоидного артрита неизвестна, ученым-медикам удалось выявить многие глубокие 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 развиваться 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, отечность, 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 – возникают боли при движении и тугоподвижность.

Симптомы ревматоидного артрита обычно бывают стойкими и без лечения не исчезают, но на короткое время в начале заболевания возможны периоды некоторого улучшения самочувствия. Самопроизвольная ремиссия (то есть состояние длительного значительного улучшения) возникает очень редко. Без лечения закономерно наступает обострение, активность заболевания возрастает – и самочувствие снова ухудшается. Периоды обострения характеризуются слабостью, потерей аппетита, повышением температуры, мышечными и суставными болями, а также скованностью суставов, обычно наиболее выраженной в утренние часы после пробуждения или после периодов отдыха.

Внесуставные (системные) проявления ревматоидного артрита 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, уровень фибриногена, 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 существенно повышается. Поэтому диагностика всегда осуществляется по комплексу данных, полученных при обследовании, а не с помощью какого-либо одного анализа или исследования.

У 30% пациентов с подозрением на ревматоидный артрит диагноз не удастся 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, предотвратить развитие системных проявлений и улучшить качество жизни пациента. Для этого необходимо подавить воспалительный процесс, снять боль, предупредить обострения и осложнения.

При условии ранней диагностики и раннего начала медикаментозной терапии современными противоревматическими препаратами более чем у 50% пациентов удастся 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 РА – базисные противовоспалительные препараты. К ним относят большое число разнообразных по химической структуре и фармакологическим свойствам лекарственных средств, таких как, метотрексат**, лефлуномид**, сульфасалазин** и т.д. Их объединяет способность в большей или меньшей степени и за счет различных механизмов подавлять воспаление и/или патологическую активацию системы иммунитета.

Наиболее активный 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 60-70% пациентов. Для улучшения переносимости лечения или более быстрого достижения эффекта рекомендуется применение подкожной лекарственной формы метотрексата в предзаполненных шприцах**. 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**, цертолизумаба пэгол, абатацепт**, тоцилизумаб**, ритуксимаб**, левилимаб**, олокизумаб**. ГИБП применяются в виде подкожных инъекций или внутривенных вливаний. В настоящее время все шире применяются таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, ингибирующие активность Янус киназы (тофацитиниб, 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 7,5 мг 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 назначении гормональной 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 развиваться и необходимо контролировать симптомы, чтобы дать пациенту возможность двигаться, работать, обслуживать себя. После того, как достигнуто полноценное улучшение на фоне терапии базисными противовоспалительными препаратами, НПВП 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 течение болезни. Кроме того, они могут вызывать язву желудка

и желудочно-кишечные кровотечения, повышение артериального давления и другие побочные 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 процедурного кабинета под наблюдением врача. Все генно-инженерные биологические препараты и таргетные

синтетические базисные противовоспалительные препараты (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб) могут снижать сопротивляемость к инфекциям.

Для пациентов, длительно принимающих НПВП, при необходимости должна проводиться гастроскопия.

Имеются ограничения, связанные с лечением. На фоне терапии метотрексатом** и лефлуномидом** не рекомендуется 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 и другие средства для профилактики остеопороза – ослабления костной ткани, которое может возникать при длительной гормональной терапии. Для защиты от инфекций применяются специальные вакцины.

К сожалению, во многих случаях пациенты с излишней опаской относятся к лекарственной терапии, 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 и кальция. Это важно по нескольким причинам:

- 1) при активном воспалении в организме повышен расход энергии и белка;
- 2) при ревматоидном артрите быстро развиваются мышечные атрофии (резкое похудание и ослабление мышц), которые способствуют деформации суставов;
- 3) противовоспалительные препараты способны ослаблять слизистую оболочку желудка и кишечника, и естественная защита в этом случае – достаточное количество белка в пище;
- 4) Полноценное питание, с достаточным содержанием 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 Г1-Г16. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Классификационные критерии РА (ACR/EULAR) [19]

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

Для того чтобы поставить диагноз РА необходимо выполнить три условия:

1. Определить наличие у пациента хотя бы одного припухшего сустава по данным физикального осмотра.
2. Исключить другие заболевания, которые могут сопровождаться воспалительными изменениями суставов.
3. Набрать как минимум 6 баллов из 10 возможных по 4 позициям, описывающим особенности картины болезни у данного пациента.

Приложение Г2. Определение активности РА**Приложение Г2.1 Индекс DAS28**

Название на русском языке: индекс активности РА, включающий 28 суставов

Оригинальное название (если есть): DAS28 (Disease activity score)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией) [21].

Тип: уравнение

Назначение: оценка активности РА

Содержание: $DAS28 = (0,56 (ЧБС)) + (0,28 (ЧПС)) + (0,70 \ln(COЭ)) + (0,014 OOCЗ)$

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

Ключ (интерпретация):

- Ремиссия – $DAS28 < 2.6$
- Низкая активность - $2.6 \leq DAS28 \leq 3.2$
- Умеренная активность – $3.2 < DAS28 \leq 5.1$
- 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

Приложение Г2.2 Индекс CDAI

Название на русском языке: клинический индекс активности болезни

Оригинальное название (если есть): CDAI (Clinical Disease Activity Index)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией) [21].

Тип: уравнение

Назначение: оценка активности РА

Содержание: $CDAI = ЧПС + ЧБС + ООАВ + ООЗБ$, где ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, ООАВ – общая оценка активности врачом по ВАШ (см), ООЗБ – общая оценка заболевания больным по ВАШ (см)

Ключ (интерпретация):

- 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 Г2.3 Индекс SDAI

Название на русском языке: упрощенный индекс активности болезни

Оригинальное название (если есть): SDAI (Simplified Disease Activity Index)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией) [21].

Тип: уравнение

Назначение: оценка активности РА

Содержание: $SDAI = ЧПС + ЧБС + ООАВ + ООЗБ + СРБ$, где ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, ООАВ – общая оценка активности врачом по ВАШ (см), ООЗБ – общая оценка заболевания больным по ВАШ (см), СРБ измеряется в мг/дл

Ключ (интерпретация):

- 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

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

Название на русском языке: анкета оценки состояния здоровья, функциональный индекс

Оригинальное название (если есть): HAQ (Health Activity Questionnaire), FDI (functional disease index)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией) [179].

Тип: анкета

Назначение: самооценка больным РА основных функциональных нарушений

Содержание:

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

Ключ (интерпретация): НАQ включает в себя 20 вопросов, относящихся к активности в повседневной жизни, сгруппированных в 8 шкал: I - одевание и уход за собой, II - вставание, III - прием пищи, IV - прогулки, V - гигиена, VI - достижимый радиус действия, VII - сила кистей, VIII - прочие виды деятельности. На каждый вопрос ответы кодируются в баллах от 0 до 3: "0" - без труда, "1" - с небольшим затруднением, "2" - с большим трудом, "3" - не могу выполнить совсем. Максимальные ответы каждой шкалы суммируются.

Значения от 0 до 1,0 представляют "минимальные", от 1,1 до 2,0 - "умеренные", от 2,1 до 3,0 - выраженные" нарушения жизнедеятельности [180].

Эквивалентами НАQ являются: "без труда"— от 0,0 до 0,49 баллов; "с небольшим трудом"— от 0,5 до 2,49 баллов; "не в состоянии выполнить" = от 2,5 до 3,0 баллов.

Приложение Г4. Общая характеристика лекарственных препаратов применяемых для лечения РА

Препараты	Молекулярная мишень	Структура	Нежелательные лекарственные реакции	Комментарии
Стандартные (синтетические) базисные противовоспалительные препараты				
Аналоги фолиевой кислоты				
МТ** (10-25 мг/нед)	Дегидрофолат редуктаза и другие фолат-зависимые ферменты	Синтетическая молекула	Тошнота, рвота, стоматит, повышение печеночных ферментов, супрессия кроветворения, пневмонит (очень редко)	Препарат назначается в качестве первой схемы терапии
Кишечные противовоспалительные препараты аминосалициловая кислота и аналогичные препараты				
СУЛЬФ** (2-3 г/день)	Не ясно	Синтетическая молекула	Кожные реакции гиперчувствительности, тошнота, рвота, диарея, агранулоцитоз, азоспермия, лекарственная волчанка	Препарат назначается при наличии противопоказаний к назначению МТ, непереносимости МТ, а также при неэффективности МТ в случае отсутствия показаний к назначению ГИБП и тсБПВП. Возможно назначение в комбинации с МТ; возможно продолжение лечения во время беременности
Противомаларийные ГХ** (200-400 мг/день)	Не ясно	Синтетическая молекула	Ретинопатия	Препарат назначается при непереносимости МТ. Может назначаться в комбинации с МТ для увеличения эффективности терапии и снижения риска кардиоваскулярной патологии и метаболических нарушений (инсулинорезистентность и др.)
Селективные иммунодепрессанты				

Лефлуномид** (20 мг/день)	Дегидрооротат- дегидрогеназа	Синтетическая молекула	Диарея, артериальная гипертензия, реакции гиперчувствительности, увеличение печеночных ферментов, лейкоцитопения	Препарат назначается при непереносимости МТ. Комбинированная терапия с МТ не рекомендуется из-за нарастания риска гепатотоксичности
------------------------------	---------------------------------	---------------------------	--	---

Таргетные (синтетические) базисные противовоспалительные препараты (селективные иммунодепрессанты)

БАРИ** (2-4 мг/день)	JAК 1/2	Синтетическая молекула	Инфекции, реактивация туберкулеза, герпес, цитопения, тромбоцитоз, гиперлипидемия, увеличение КФК, увеличение АЛТ/АСТ	Препарат показан при недостаточной эффективности монотерапии МТ Рекомендуется применять в комбинации с МТ Может применяться в качестве монотерапии
-------------------------	---------	---------------------------	---	---

ТОФА** (10 мг/день)	JAК3>1>2	Синтетическая молекула	Инфекции, реактивация туберкулеза, герпес, цитопения, гиперлипидемия, увеличение КФК, увеличение АЛТ/АСТ	Препарат показан при недостаточной эффективности монотерапии МТ Рекомендуется применять в комбинации с МТ Может применяться в качестве монотерапии
------------------------	----------	---------------------------	--	---

УПА** 15 мг/сут	JAК1	Синтетическая молекула	Инфекции, реактивация туберкулеза, герпес, цитопения, гиперлипидемия, увеличение КФК, увеличение АЛТ/АСТ	Препарат показан при недостаточной эффективности монотерапии МТ Рекомендуется применять в комбинации с МТ Может применяться в качестве монотерапии
--------------------	------	---------------------------	--	---

Генно-инженерные биологические препараты (биологические базисные противовоспалительные препараты)

Ингибиторы ФНОα

Этанерцепт (50 мг в неделю)	ФНО	Растворимый рецептор	Инфекции, реактивация туберкулеза, псориазиформные поражение кожи, аутоиммунные волчаночно-подобные реакции, инъекционные реакции, демиелинизирующие заболевания ЦНС	Отдавать предпочтение у пациентов, имеющих риск реактивации туберкулезной инфекции и бессимптомным носителям вируса гепатита С. Может назначать в виде монотерапии Применяется в виде внутривенных инфузий только в комбинации с МТ
ИНФ** (3-10 мг/, в/в)	ФНО	мАТ	Инфекции, реактивация туберкулеза, псориазиформные поражение кожи, аутоиммунные волчаночно-подобные реакции, инфузионные реакции, демиелинизирующие заболевания ЦНС	
АДА** (40 мг каждые 2 недели, возможно 40 мг 1 раз в неделю либо 80 мг 1 раз в 2 недели у пациентов, не получающих метотрексат, п/к)	ФНО	мАТ	Инфекции, реактивация туберкулеза, псориазиформные поражение кожи, аутоиммунные волчаночно-подобные реакции, инъекционные реакции, демиелинизирующие заболевания ЦНС Инфекции, реактивация туберкулеза,	Зарегистрирован для монотерапии

ГЛМ**(50-100 мг 1 раз в 4 недели, п/к) ФНО	мАТ	псориазиформные поражение кожи, аутоиммунные волчаночно-подобные реакции, инъекционные реакции, демиелинизирующие заболевания ЦНС	Отдавать предпочтение у пациентов с массой тела более 100 кг в дозе 100 мг Отдавать предпочтение у женщин при наличии и планировании беременности
ЦЗП** (200 мг 1 раз в 2 недели или 400 мг 1 раз в месяц) ФНО	мАТ (фрагмент)	Инфекции, реактивация туберкулеза, псориазиформные поражение кожи, аутоиммунные волчаночно-подобные реакции, инъекционные реакции, демиелинизирующие заболевания ЦНС	
Ингибиторы интерлейкина ТЦЗ** (4-8 мг/кг каждые 4 недели, в/в или 162 мг/неделя, п/к) рецептор ИЛ6	мАТ	Инфекции, реактивация туберкулеза, перфорация кишечника, реакции гиперчувствительности, нейтропения, инъекционные и инфузионные реакции, гиперлипидемия, нейтропения	Отдавать предпочтение у пациентов с очень высокой лабораторной активностью (СРБ>100 мг%, выраженной анемией воспаления, риском развития или наличием амилоидоза и при необходимости монотерапии Не назначать пациентом с дивертикулитом кишечника, с осторожностью при дивертикулезе.
СРЛ**(200 мг каждые 2 недели, при нейтропении, тромбоцитопен рецептор ИЛ6	мАТ	Инфекции, реактивация туберкулеза, перфорация кишечника, реакции гиперчувствительности, нейтропения, инъекционные, гиперлипидемия	

ии, повышении
активности
трансаминаз
150 мг 1 раз в 2
недели, п/к)

ИЛ6

мАТ

ОЛК**
64 мг 1 раз
каждые 4
недели или 1
раз каждые 2
недели
подкожно

Инфекции, реактивация туберкулеза,
перфорация кишечника, реакции
гиперчувствительности,
нейтропения, инъекционные
реакции, гиперлипидемия

рецептор ИЛ6

мАТ

ЛЕВ** (162
мг/неделя, п/к,
в качестве
поддерживаю
щей дозы
возможно 162
мг 1 раз в 2
недели, п/к)

Инфекции, реактивация туберкулеза,
перфорация кишечника, реакции
гиперчувствительности,
нейтропения, инъекционные
реакции, гиперлипидемия

АНК**

ИЛ-1

антагонист
рецептора

Инфекции, реактивация туберкулеза,
реакции гиперчувствительности,
нейтропения, гиперлипидемия

Моноклональные антитела, вызывающие деплецию CD20+ В лимфоцитов

РТМ**
1000- мг 2 раза
с промежутком
14 дней,

CD20

мАТ

Инфекции, реакции
гиперчувствительности, лейкопения,
нейтропения, инфузионные реакции,
реактивация инфекции вирусом

Отдавать предпочтение у пациентов с
очень высокими титрами АЦЦП/РФ,
наличием противопоказаний для
назначения иФНОα, (аутоиммунные

повторные курсы через 6 месяцев, внутривенно капельно. По достижению клинического ответа доза может быть модифицирована: 1000 мг 1 раз в 6 месяцев либо 500 мг 2 раза с промежутком 14 дней, повторные курсы через 6 месяцев, внутривенно капельно.

Селективные иммунодепрессанты, блокаторы костимуляции Т-лимфоцитов

АБЦ** CD80/86 500-1000 мг, каждые 4 недели, внутривенно,

Рекомбинант- ный CTLA4

гепатита В, снижение концентрации иммуноглобулинов в крови

Инфекции, реактивация туберкулеза, лейкоцитопения, инъекционные и инфузионные реакции

нарушения, лимфопролифератив-ные заболевания в анамнезе, ЗСН, заболевания ЦНС, риск реактивации туберкулезной инфекции, ИЗЛ)

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)

Отдавать предпочтение у пациентов с высоким риском инфекционных осложнений, в том числе реактивации туберкулезной инфекции

125 мг/неделя,
подкожно

Приложение Г5. Рекомендации по лабораторному мониторингу пациентов с РА, получающих противоревматическую терапию [23]

Препарат	Печеночные ферменты (Определение активности АЛТ и АСТ в крови)	Общий (клинический) анализ крови (Нейтрофилы и тромбоциты)	Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический	Исследование уровня креатинина в крови
МТ**, ЛЕФ**, СУЛЬФ**	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
ГК	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
иФНОα	Если и ФНОα применяются в комбинации с МТ**, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ	Если иФНОα применяются в комбинации с МТ**, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ	Не требуется	Если иФНОα применяется в виде монотерапии, мониторинг печеночных ферментов не требуется Если иФНОα применяются в

				комбинации с МТ**, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ**
РТМ**	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**
ТЦЗ**, ЛЕВ**, ОЛК**	Если применяется в виде монотерапии, в начале: каждые 4-8 недель, через 1-2 месяца, каждые 3 месяца. Если применяется в комбинации с МТ**, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ**	Если применяется в виде монотерапии, в начале: каждые 4-8 недель, через 1-2 месяца, каждые 3 месяца Если применяется в комбинации с МТ**, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ**	В начале: каждые 4-8 недель, через 1-2 месяца, каждые 6 месяца	Если применяется в виде монотерапии, мониторинг не требуется Если применяются в комбинации с МТ**, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ**
АБЦ**	Если АБЦ**применяется в виде монотерапии, мониторинг АСТ и АЛТ не требуется. Если АБЦ**применяется в комбинации с МТ**, следовать	Если АБЦ** применяется в виде монотерапии, мониторинг не требуется Если АБЦ** применяется в комбинации с МТ**, следовать рекомендациям,	Не требуется	Если АБЦ**применяется в виде монотерапии, мониторинг не требуется Если АБЦ** применяются в комбинации с МТ**, следовать

тсБПВП (селективные иммунодепрессанты: БАРИ**, ТОФА**, УПА**)	рекомендациям, касающимся применения МТ**	касающимся применения МТ**		рекомендациям, касающимся применения МТ**
	Если тсБПВП применяется в виде монотерапии, мониторинг АСТ и АЛТ не требуется Если тсБПВП применяется в комбинации с МТ**, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ**	тсБПВП применяется в виде монотерапии, в начале: каждые 4-8 недель, через 1-2 месяца, каждые 3 месяца Если тсБПВП применяется в комбинации с МТ**, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ**	В начале: каждые 4-8 недель, через 1-2 месяца, каждые 6 месяца	Если тсБПВП применяется в виде монотерапии, мониторинг не требуется Если тсБПВП применяются в комбинации с МТ**, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ**
АНК**	Если применяется в виде монотерапии, в начале: каждые 4-8 недель, через 1-2 месяца, каждые 3 месяца. Если применяется в комбинации с МТ**, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ**	Если применяется в виде монотерапии, в начале: каждые 4-8 недель, через 1-2 месяца, каждые 3 месяца Если применяется в комбинации с МТ**, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ**	В начале: каждые 4-8 недель, через 1-2 месяца, каждые 6 месяца	Если применяется в виде монотерапии, мониторинг не требуется Если применяются в комбинации с МТ**, следовать рекомендациям, касающимся применения МТ**

Приложение Г6 Нежелательные реакции, связанные с приемом МТ.**

Нежелательные реакции	Частота, %
Отмены из-за НР	5-20
Инфекции	< 10
Тошнота (отмена МТ**)	<3

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

Приложение Г7 Рекомендации по профилактике и лечению нежелательных реакций, связанных с приемом МТ**

Нежелательные реакции	Время развития	Рекомендации
Инфекция	В любое время	При легкой инфекции продолжить лечение; при тяжелой инфекции прекратить лечение
• оппортунистические инфекции		
Желудочно-кишечные:	В любое время	Переход на подкожную форму МТ**; снизить дозу
• тошнота/рвота		
• язвы слизистых		
• анорексия		
• диспепсия		
Гематологические	В любое время; увеличение	Противопоказано применение ко-

• лейкопения • нейтропения • тромбоцитопения • анемия	риска у пожилых, при почечной недостаточности и при назначении других препаратов с антифолатными свойствами.	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 применении других гепатотоксичных препаратов	Прерывание лечение рекомендуется: • у пациентов, принимающих алкоголь, при инфекции вирусом гепатита В и С, при превышении АЛТ/АСТ >3ВГН

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

ГИБП (ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты)

НР	Кожные и слизистые	Респираторные	Желудочно-кишечные	Кардиологические	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, артралгии, миалгии, боли в спине
Немедленные реакции гиперчувствительности и анафилаксия	Крапивница, эритема, приливы, ангионевротический отек	Ринорея, чихание, одышка, кашель, бронхоспазм, хрипы в легких, цианоз, остановка	Тошнота, спазмы, рвота, боли в животе, диарея	Боли в области сердца, сердцебиение, нарушения ритма, головокружение, обморок, потеря сознания, гипотензия, кардиогенный шок, остановка сердца	Металлический вкус во рту, сокращение матки

		дыхания			
--	--	---------	--	--	--

Приложение Г9 Профилактика и лечение инфузионных и анафилактических реакций, возникших на фоне введения ГИБП

(ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты)

Нежелательные реакции	Группы риска	Интенсивная терапия	Повторное введение	Предотвращение
Умеренные ИР анафилаксия	Все пациенты (особенно пациенты, получающие ИНФ** и АДА**, в сыворотках которых обнаруживаются АЛА)	Немедленно прекратить инфузию Антигистаминные средства системного действия (клемастин, 2 мг) Продолжить инфузию с более медленной скоростью	Премедикация парацетамолом, антигистаминными средствами системного действия и ГК (внутривенно)	Комбинированная терапия с МТ** и ГК
Тяжелые ИР анафилаксия	Все пациенты (особенно пациенты, получающие ИНФ** и АДА**, в сыворотках которых выявляются АЛА)	Немедленно прекратить инфузию Эпинефрин (в/м, максимальная доза 0.5 мг) Внутривенно: антигистаминные средства системного действия, (дексаметазон** 8-32 мг в/в капельно, или преднизолон** 90-120 мг)	Рассмотреть назначение другого ГИБП При отсутствии альтернативы провести десенситизацию	Комбинированная терапия с МТ** и ГК

		в/в капельно или струйно, или #метилпреднизолон** 50-120 мг в/в струйно, или гидрокортизон** 200 мг в/м или в/в медленно, #бетаметазон 8-32 мг в/в капельно) (см. КР Анафилактический шок, 2020 г), кислород		
--	--	---	--	--

Приложение Г10 Рекомендации по предотвращению и лечению НЛР, развивающихся на фоне лечения ГИБП (ингибиторы

ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты)

Нежелательные реакции	Группы риска	Предотвращение и лечение	Комментарии
Иммунологические/аутоиммунные (волчаночно-подобный синдром, периферическая нейропатия, аутоиммунный гепатит, ИЗЛ и др.	Все	Отменить ГИБП	Возможна иммуносупрессивная терапия В последующем назначение другого ГИБП
Гематологические (цитопения, венозный тромбоз)	Все	Умеренная цитопения не требует прерывания лечения При тяжелой цитопении – отмена ГИБП	При развитии венозного тромбоза, назначить другой ГИБП, при необходимости антикоагулянтная терапия
Кардиоваскулярные	Кардиоваскулярные факторы риска, возраст, старше 60 лет	Отменить ГИБП; в дальнейшем назначить другой ГИБП	Не назначать иФНОα пациентам с ХСН (III-IV ФН)
Легочные (ИЗЛ и ХОБЛ)	Пациенты с заболеваниями легких	Отменить ГИБП; в дальнейшем назначить другой ГИБП	
Желудочно-кишечные (увеличение печеночных ферментов, перфорация кишечника)	Заболевания печени и дивертикулит кишечника, лечение	Не назначать ТЦЗ**, СРЛ**, ОЛК**, ЛЕВ**	

	тоцилизумабом сарилумабом	и		
Кожные (псориаз, кожный васкулит)	Все		«Переключение» на другой ГИБП	

Приложение Г11 Рекомендации по дополнительному обследованию пациентов до начала терапии ГИБП (ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты) и тсБПВП (селективные иммунодепрессанты)

Тип обследования	ГИБП					тсБПВП (селективные иммунодепрессанты)
	иФНОα	АБЦ**	РТМ**	ТЦЗ** СРЛ** ОЛК** ЛЕВ**	АНК**	БАРИ** ТОФА** УПА**
ЭхоКГ при подозрении или наличии застойной сердечной недостаточности	+	-	-	-	-	-
Колоноскопия при подозрении или наличии дивертикулита	-	-	-	+	-	+/-
Исследование уровня иммуноглобулинов в крови	-	-	+	-	-	-
Определение активности АЛТ и АСТ в крови	+	-	-	+	+	+
Внутрикожная проба с туберкулезным аллергеном (реакция Манту или с аллергеном туберкулезном рекомбинантный в стандартном разведении) или квантифероновый тест (QuantiFERON) или Т-спот	+	+	-	+	+	+

(T-SPOT®.TB))						
Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови; Определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови; Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови; Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	+	-	+	+	+	+
КТ органов грудной полости для исключения/подтверждения интерстициальной болезни легких	?	-	-	-	-	-
МРТ головного и/или спинного мозга с использованием контрастного усиления при подозрении на демиелинизирующие заболевания	+	-	-	+	-	-

Приложение Г12 Фармакотерапия РА в периоперационном периоде

Препарат	Комментарии
МТ**	Безопасен
ЛЕФ**	Нежелателен; длительный период полужизни
ГХ**	Безопасен; снижает риск тромбозов
ГК	Относительно безопасны; существенно увеличивают риск инфекций в послереперационном периоде
БАРИ**, ТОФА**, УПА**	Не известно
иФНОα	Относительно безопасны; увеличивают риск инфекций в послеоперационном периоде
РТМ**	Относительно безопасен
ТЦЗ**, ЛЕВ**, ОЛК**, АНК**	Нет данных; диагностика инфекционных осложнений затруднена
АБЦ**	Нет данных; низкий риск инфекционных осложнений
НПВП	Использовать препараты короткого действия
ацетилсалициловая кислота**	Отменить за 7-10 дней до операции

Приложение Г13 Рекомендации по времени проведения оперативных вмешательств на фоне лечения ГИБП (ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты)

Препарат	Интервал дозирования	Период, во время которого возможно проведение оперативного вмешательства (по отношению к введению последней дозы ГИБП)	Период полужизни ГИБП
АДА**	Каждые 2 нед	Неделя 3	14
АБЦ**	Ежемесячно (в/в)	Неделя 5	14

	Еженедельно (п/к)	Неделя 2	14
ЦЗП**	Каждые 2 недели	Неделя 3	14
	Каждые 4 недели	Неделя 5	
ЭТЦ**	Еженедельно	Неделя 2	3
ГЛМ**	Каждые 4 недели	Неделя 5	
ИНФ**	Каждые 4, 6 и 8 недель	Недели 5, 7 и 9	9
РТМ**	2 дозы с промежутком 2 недели, повторный курс не раньше, чем через 6 месяцев	Месяц 4 или 7	18
ТЦЗ** (4 мг/кг м 8 мг/кг, в/в))	Каждые 4 недели	Неделя 5	13
Тоцилизумаб(п/к)	Каждую неделю	Неделя 3	

Приложение Г14 Применение лекарственных препаратов до и во время беременности и лактации

Препараты	Возможен прием					у мужчин, планирующих отцовство
	при планировании беременности	в I триместре	в II/III триместре	при лактации		
Парацетамол**	да	да	да	да		да
Неселективные НПВП	да	осторожно	отменить не позднее 32-й недели	да		да
Селективные НПВП	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
ГХ**	да	да	да	да		да ¹
МТ** <20мг/нед (фолиевая кислота 5мг/сут)	отменить за 3 месяца	нет	нет	нет		да ¹
СУЛЬФ**	да	да	да	да ²		да ³
ЛЕФ**	нет.	нет	нет	нет данных		да ¹
	Отмывание холестирамин ом					
ИНФ**	да	да	отменить с 16-й недели	да ¹		да ¹
ЭТЦ**	да	да	В II, но не в III	да ¹		да ¹
АДА**	да	да	В II, но не в III	да ¹		да ¹
ЦЗП**	да	да	да ¹	да ¹		нет данных
ГЛМ**	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных		нет данных

РТМ**	отменить за 6 мес	нет ⁴	нет	нет данных	нет данных
ТЦЗ**	отменить за 3мес	нет ⁴	нет	нет данных	нет данных
СРЛ**, ОЛК**, АБЦ**, АНК**	ЛЕВ**, нет	нет ⁴	нет	нет данных	нет данных
	нет	нет	нет	нет данных	нет данных

¹Данные ограничены;² Только для здоровых доношенных младенцев;³ Фертильность может быть повышена отменой СУЛЬФ** за 3 месяца до предполагаемой даты зачатия;⁴ Непреднамеренное лечение в I триместре, вероятно, неопасно.

Приложение Г15. Коды АТХ и фармако-терапевтические группы сБПВП (МТ, СУЛЬФ**, ЛЕФ**, ГХ**), ГИБП**

(ингибиторы ИЛ, моноклональные антитела, селективные иммунодепрессанты), тсБПВП (БАРИ, ТОФА**, УПА**)**

МНН	Фармако-терапевтическая группа Государственного реестра лекарственных средств	Код АТХ ВОЗ
МТ**	противоопухолевое средство – антиметаболит – аналоги фолиевой кислоты	L01BA
ЛЕФ**	иммунодепрессивное средство	L04AA13
СУЛЬФ**	противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты - кишечные противовоспалительные препараты аминосалициловая кислота и аналогичные препараты	A07EC
ГХ**	противопротозойные препараты противомалярийное средство	-P01BA
ИНФ**	иммунодепрессанты - иФНОα	L04AB
АДА**	иммунодепрессанты - иФНОα	L04AB

РТМ**	противоопухолевое средство - антитела моноклональные	L01XC
ЭТН**	иммунодепрессанты - иФНОα	L04AB
ГЛМ**	иммунодепрессанты - иФНОα	L04AB
ЦЗП**	иммунодепрессанты - иФНОα	L04AB
ТЦЗ**	иммунодепрессанты – ингибиторы интерлейкина	L04AC
АБЦ**	иммунодепрессанты- селективные иммунодепрессанты	L04AA
ТОФА**	иммунодепрессанты- селективные иммунодепрессанты	L04AA
СРЛ**	иммунодепрессанты – ингибиторы интерлейкина	L04AC
БАРИ**	иммунодепрессанты- селективные иммунодепрессанты	L04AA
УПА**	иммунодепрессанты- селективные иммунодепрессанты	L04AA
ОЛК**	иммунодепрессанты – ингибиторы интерлейкина	L04AC
ЛЕВ**	иммунодепрессанты – ингибиторы интерлейкина	L04AC
АНК	иммунодепрессанты – ингибиторы интерлейкина	L04AC03