

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Национальный центр кардиологии и терапии имени академика
Мирсаида Миррахимова при МЗ КР
Кыргызская Государственная медицинская
Академия им. И.К. Ахунбаева

Утверждено приказом МЗ КР
№ 259 от 10.03.2023г.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

**по ревматологии для первичного, вторичного и третичного уровней
здравоохранения
в Кыргызской Республике
по ведению пациентов с Ревматоидным артритом**

БИШКЕК-2023

Содержание

Пункт	Название раздела	Стр
1.	Ключевые слова	5
2.	Список сокращений	5
3.	Общая информация	7
4.	Шкала уровней доказательности	8
5.	Определения	9
6.	Коды диагнозов в соответствии с МКБ-10	9
7.	Классификация РА	10
7.1.	Рабочая классификация (2007г)	10
7.2.	Классификационные диагностические критерии ревматоидного артрита (ACR/EULAR, 2010)	11
7.3.	Индекс активности РА	13
8.	Диагностика РА	13
8.1.	Алгоритм ранней диагностики ревматоидного артрита на этапах оказания медицинской помощи	14
8.2.	Диагностика на первичном (амбулаторном) уровне	15
8.3.	Показания для консультации ревматолога	16
8.4.	Показания для госпитализации	17
8.5.	Рекомендуемое обследование (вторичный и третичный уровень)	17
9.	Дифференциальный диагноз	18
10.	Лечение РА	20
10.1.	Лечение на амбулаторном уровне	20
10.2.	Нестероидные противовоспалительные препараты	22
10.3.	Глюкокортикоиды (ГК)	23
10.4.	Принципы рекомендаций по лечению пациентов болезнью модифицированными противоревматическими препаратами БМППП	24
	Синтетические болезнью модифицированные противоревматические препараты (сБМППП)	26
10.5.	Перечень дополнительных лекарственных средств	29
10.6.	Биологические болезнью модифицированные противоревматические препараты (бБМППП) и Таргетные	30

	болезнь модифицированные противоревматические препараты (тсБМПРП) (вторичный, третичный уровень)	
11.	Алгоритм фармакотерапии РА	34
12.	Алгоритм ведения пациента с РА	34
13.	Алгоритм индукции ремиссии и поддерживающая терапия при РА	35
14.	Индикаторы эффективности лечения	36
15.	Лечение РА в стадии необратимых структурных повреждений (end-stage)	37
16.	Показания для консультации специалистов	38
17.	Профилактические мероприятия	38
17.1.	Первичная профилактика	38
17.2.	Вторичная профилактика	38
18.	Показания для плановой госпитализации	38
19.	Показания для экстренной госпитализации	38
20.	Вакцинация	39
21.	Список литературы	40

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, ревматоидный фактор, болезнь модифицированные противоревматические препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
АТ - антитела
АЛТ –аланинаминотрансфераза
АРР - Ассоциация ревматологов России
АСТ - аспаратаминотрансфераза
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллированному пептиду
АНФ - антинуклеарный фактор
БМПРП – болезнь модифицированные противоревматические препараты
сБМПРП – стандартные болезнь модифицированные противоревматические препараты
тсБМПРП – таргетные (целевые) синтетические болезнь модифицированные противоревматические препараты
ББМПРП – биологические болезнь модифицированные противоревматические препараты
БСВ – болезнь Стилла взрослых
БШ – болезнь Шегрена
ВАШ - Визуальная Аналоговая шкала
в/в – внутривенно
в/м – внутримышечно
в/с – внутрисуставно
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГИБП - генно-инженерные базисные препараты
ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
ГК –глюкокортикостероиды
ГХ - гидроксихлорохин
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ - интерлейкин
КГМА – Кыргызская Государственная медицинская академия
КРА – Кыргызская ревматологическая Ассоциация
КТ – компьютерная томография
КФК - креатинфосфокиназа
ЛС - лекарственные средства
ЛФ – лефлуномид
ЛФК – лечебная физкультура
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МНН – международное непатентованное наименование
МТ - метотрексат
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЛР – нежелательная лекарственная реакция
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОА - Остеоартроз (остеоартрит)
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ООАВ- общая оценка артралгий врачом
ООЗП - общая оценка здоровья пациентом
ООСЗ – общая оценка состояния здоровья

ОП – остеопороз
п/к - подкожно
РА – ревматоидный артрит
РКИ - рандомизированные контролируемые исследования
РТМ - Ритуксимаб
РФ – ревматоидный фактор
СС - сульфасалазин
СВ -системный васкулит
СЖ – синовиальная жидкость
СКВ – системная красная волчанка
ССД – системная склеродермия
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
СРБ – С-реактивный белок
ССС - сердечно-сосудистая система
СШ – синдром Шегрена
ТЦЗ – Тоцилизумаб
УД – уровень доказательности рекомендаций
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФК – функциональный класс
ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа
ЦОГ - циклооксигеназа
ЦФ – циклофосфамид
ЧБС – число болезненных суставов
ЧПС – число припухших суставов
ЭКГ – электрокардиография
ЭТЦ – Этанерцепт
ЭХОКГ – эхокардиография
EULAR- Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism)
ACR- Американская Коллегия ревматологов (American College of Rheumatology)
DMARDs - disease-modifying antirheumatic drugs (БМПРП)
csDMARDs- conventional DMARDs (стандартные БМПРП)
bDMARDs- biologic DMARDs (биологические БМПРП)
tsDMARDs - targeted synthetic DMARDs (биологические БМПРП)
JAK – янус-киназы
DAS 28-Disease Activity Score in 28 Joints with Erythrocyte Sedimentation Rate or C -
reactive protein Level (Показатель активности заболевания в 28 суставах со скоростью
оседания эритроцитов или уровнем С-реактивного белка)
CDAI- Clinical Disease Activity Index (Индекс клинической активности заболевания)
SDAI-Simplified Disease Activity Index (Упрощенный индекс активности заболевания)
RAPID 3 score- Routine Assessment of Patient Index Data 3 (Рутинная оценка данных
индекса пациента 3)
PAS II - Patient Activity Scale-II (Шкала активности пациента-II)
HAQ Health Assessment Questionnaire (Multi-dimensional HAQ –MD-HAQ) – Опросник
оценки состояния здоровья (многомерный HAQ – MD-HAQ)
FDA - Food and Drug Administration

Клинический протокол по диагностике и лечению ревматоидного артрита разработан для первичного, вторичного и третичного уровней здравоохранения, принят Экспертным советом по оценке качества клинических руководств/протоколов и утверждены Приказом Минздрава Кыргызской Республики №

Состав рабочей группы по разработке клинического протокола

Омурзакова Н.А.	Заместитель директора НЦКТ по научной работе, к.м.н.
Лобанченко О.В.	доцент кафедры госпитальной терапии КГМА, к.м.н. президент Кыргызской ревматологической Ассоциации,
Оторбаева А.	Ординатор 3 года НОО НЦКТ

Рецензент – Мамасаидов А.Т. д.м.н. проф., зав.каф. внутренних болезней 1 мед.факультета ОшГУ

Клиническая проблема

Ревматические заболевания: Ревматоидный артрит.

Этапы оказания помощи

Первичный, вторичный, третичный уровень оказания медицинской помощи

Цель создания Клинического руководства

Данный сборник протоколов определяет основные понятия, цель, виды и способы оказания медицинской помощи

больным ревматоидным артритом.

Целевые группы - врачи общей практики, терапевты, ревматологи

Категория пациентов - взрослые

Планируемая дата обновления

Проведение обновления планируется в 2025 году, либо раньше при появлении принципиально новых данных. Все поправки к данному руководству будут публиковаться в периодической печати.

Любые комментарии и пожелания по содержанию руководства приветствуются.

Адрес для переписки с рабочей группой:

Кыргызстан, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо 3, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова. Кыргызская ревматологическая Ассоциация.

E-mail: omurzakova.nazgul@gmail.com olga_lobanchenko@mail.ru

Уровни доказательности:

А	Высококачественный метаанализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью систематической ошибки результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное когортное или исследование случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки, результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
Д	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

5.1. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Ревматоидный артрит – иммунно-воспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов.

Ранний РА – длительность менее 6 месяцев с начала появления симптомов, соответствующий диагностическим критериям РА ACR/EULAR(2010).

Развернутый РА – длительность более 6 месяцев или соответствующий классификационным критериям РА (ACR, 1987).

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

Ремиссия РА– ремиссия длительностью более 6 месяцев, соответствующая Критериям ремиссии ACR/EULAR, 2011.

6. КОДЫ МКБ-10

M05.	Ревматоидный артрит
M05.0	Синдром Фелти
M05.1	Ревматоидная болезнь легких
M05.2.	Ревматоидный васкулит
M05.3.	Ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем.
M05.8.	Другие серопозитивные ревматоидные артриты
M05.9.	Серопозитивный ревматоидный артрит неуточненный
M06	Другие ревматоидные артриты
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 уточнённые ревматоидные артриты
M06.9	Ревматоидный артрит неуточнённый
M13.0	Недифференцированный артрит (Полиартрит неуточненный)

7. Классификация РА

7.1. РАБОЧАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ (2007г.) [1-3]

Основной диагноз	<ul style="list-style-type: none"> • Ревматоидный артрит серопозитивный (по РФ) (M05.8) • Ревматоидный артрит серонегативный (M06.0) • Особые клинические формы ревматоидного артрита • синдром Фелти (M05.0) • синдром Стилла у взрослых (M06.1) • Вероятный ревматоидный артрит (M05.9, M06.4, M06.9) 		
Клиническая стадия	Очень ранняя	< 6 мес.	
	Ранняя	6 мес.- 1 год	
	Развернутая	> 1 года	при наличии типичной симптоматики ревматоидного артрита.
	Поздняя	2 года и более	+ выраженная деструкция мелких (III-IV рентгенологическая стадия) и крупных суставов, наличие осложнений.
Клинико-анатомические формы	<ul style="list-style-type: none"> • Ревматоидный моно-, олиго- и полиартрит • РА с системными проявлениями • Отдельные синдромы 		
Степени активности	0	ремиссия	DAS28<2,6
	1	Минимальная	DAS28= 2,6-3,2
	2	Умеренная	DAS28 = 3,3-5,1
	3	Высокая	DAS28> 5,1
Внесуставные (системные) проявления	ревматоидные узелки		в т.ч. ревматоидный нодуллёз легких
	кожный васкулит		язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит
	васкулит других органов		сердца, почек и др.
	Невропатия		мононеврит, полинейропатия
	плеврит, перикардит		сухой, выпотной
	синдром Шегрена		«сухой» синдром

	поражения глаз	склерит, эписклерит, васкулит сетчатки
Наличие эрозий	неэрозивный РА эрозивный РА	по инструментальным данным (рентгенографии, МРТ или УЗИ)
Рентгенологические стадии (модификация по Стейнброчеру)	I	околосуставной остеопороз
	II	остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии
	III	признаки II стадии + множественные (более 5) костные эрозии, подвывихи в суставах
	IV	признаки III стадии + костный анкилоз
по АЦЦП	АЦЦП (+) АЦЦП (-)	Дополнительная иммунологическая характеристика
Функциональные классы	I	полная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки без ограничений
	II	адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки (несмотря на определенные трудности)
	III	ограниченная возможность выполнения нормальной ежедневной нагрузки
	IV	полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки
Осложнения	Вторичный системный амилоидоз	
	Вторичный остеоартроз	
	Остеопороз (системный)	
	Остеонекроз	
	Туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдром сдавления локтевого, большеберцового нерва)	
	Подвывих в атлантаксиальном суставе, в том числе с миелопатией, нестабильность шейного отдела позвоночника	
	Атеросклеротическое поражение сосудов	

7.2. Классификационные диагностические критерии ревматоидного артрита 2010 года Американского колледжа ревматологов /Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (ACR/EULAR, 2010) [5-7]

Баллы
Целевая популяция (пациенты, подлежащие обследованию):

1. Имеют по крайней мере 1 сустав, с клинически очевидным синовитом (отеком);	
2. Синовит нельзя объяснить другим заболеванием	
a. Критерии классификации РА (бальный алгоритм: суммируйте баллы категорий А-D;	
b. Сумма баллов 6 из 10 требуется для определения у пациента, подтвержденного РА)	
Критерий А. Поражение суставов	
1 крупный сустав	0
2-10 крупных сустава	1
1-3 мелких сустава (с и без поражения крупных суставов)	2
4-10 мелких суставов (с и без поражения крупных суставов)	3
>10 суставов (хотя бы 1 мелкий сустав)	5
Критерий В. Аутоиммунная серология (хотя бы 1 выполненный тест нужен для классификации)	
Отрицательный РФ или негативные АЦЦП	0
Низко-положительный РФ или низко-положительные АЦЦП	2
Высоко-положительный РФ или высоко-положительные АЦЦП	3
Критерий С. Остро-фазовые реактанты (хотя бы 1 выполненный тест нужен для классификации)	
Нормальный СРБ и нормальное СОЭ	0
Повышенный СРБ или повышенное СОЭ	1
Критерий D. Длительность симптоматики	
<6 недель	0
≥6 недель	1

****Ревматоидный артрит подтвержден, если сумма коэффициентов факторов РА ≥ 6/10**

Категории суставов в критериях РА ACR/EULAR 2010 г.[7]

Крупные суставы	плечевые, локтевые, тазобедренные, коленные, голеностопные
Мелкие суставы	пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые, II—V 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, грудино-ключичный и др.).

Суставы исключения	не учитываются изменения дистальных межфаланговых суставов, I запястно-пястных суставов и I плюснефаланговых суставов
-------------------------------	---

7.3. ИНДЕКС активности РА (включающий DAS 28, CDAI, SDAI, RAPID3, и PAS-II)[8]

DAS28[8] (электронный калькулятор доступен по ссылке) [9]

Компоненты индекса DAS28 включают:

- Счет болезненных суставов (ЧБС) из 28 возможных (ЧБС28),
- Счет припухших суставов (ЧПС) из 28 возможных (ЧПС28),
- Скорость оседания эритроцитов (СОЭ),
- Общую оценку состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

SDAI – (Simplified Disease Activity Index) упрощённый индекс активности

Формула для вычисления: $SDAI = ЧПС + ЧБС + ООАВ^{*} + ООЗП^{} + СРБ$ [98]**

Примечание:

*ООАВ и ООЗП **оцениваются по шкале (ВАШ) от 0 до 10

СРБ измеряется в мг/дл

Оценка активности SDAI:

- Ремиссия $\leq 3,3$
- Низкая активность 3,3-11
- Умеренная активность 11,1-26
- Высокая активность > 26

CDAI – (Clinical Disease Activity Index) клинический индекс активности

Формула для вычисления: $CDAI = ЧПС + ЧБС + ООЗП^{} + ООАВ^{***}$**

Диапазон значений	Оценка активности CDAI
Болезненные суставы (ЧБС)* (0-28)	0.0 – 2.8 Ремиссия
Воспаленные суставы(ЧПС)* (0-28)	2.9 – 10.0 Низкая
ООЗП** (0-10)	10.1 – 22.0 Умеренная
ООАВ*** (0-10)	22.1 – 76.0 Высокая

Общая оценка CDAI score (0-76)

Примечание:

*Боли и припухлость оценивается по подсчету в 28 суставах

ООЗП и ООАВ*оцениваются по шкале от 0 до 10 по ВАШ

PASII – Patient Activity Scale-II(Шкала активности пациента-II) оценивается по опроснику состояния здоровья пациента HAQ и подсчитывается по шкале от 0 до 10 ВАШ

RAPID3 включает подмножество основных переменных, найденных в многомерном опроснике состояния здоровья пациента HAQ (MD-HAQ). Страницы MD-HAQ включают оценку физической функции (ООАВ*), общую оценку пациента (боли) (ООЗП**) и общее состояние здоровья (ООСЗ***). Оценки RAPID3 быстро подсчитываются путем добавления подмножеств MD-HAQ

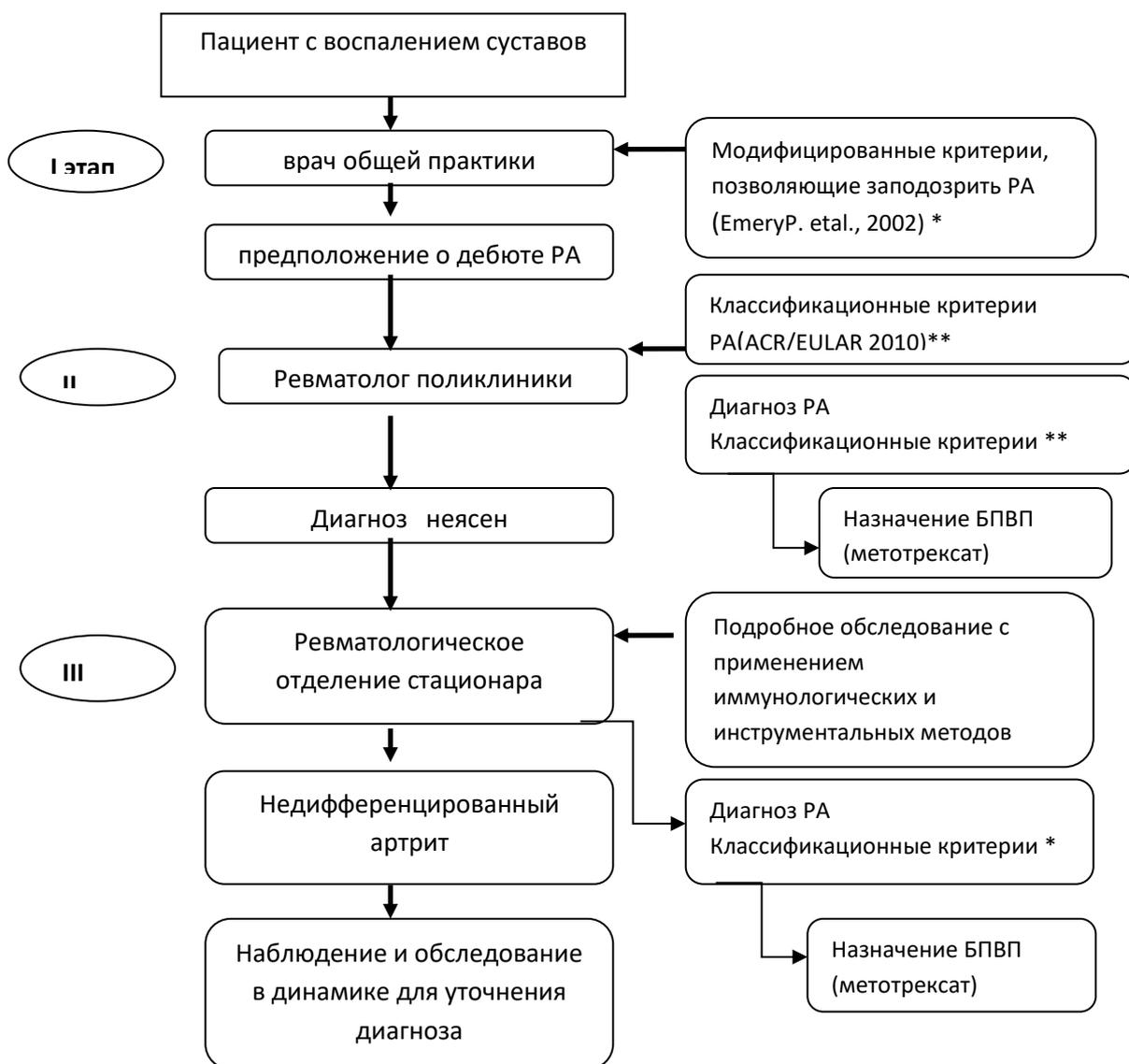
Примечание:

ООАВ*- общая оценка артралгий врачом, ООЗП** - общая оценка здоровья пациентом и

ООСЗ*** – общая оценка состояния здоровья оцениваются по шкале от 0 до 10 по ВАШ

8. Диагностика РА

8.1. Алгоритм ранней диагностики ревматоидного артрита на этапах оказания медицинской помощи



8.2. Диагностика на первичном (амбулаторном) уровне.

Рекомендуемое обследование на первичном уровне

Клиническое

- Оценка субъективных симптомов:
- Выраженность и длительность утренней скованности
- Суставной счет (ЧБС, ЧПС)
- Общая оценка состояния здоровья по мнению пациента (ВАШ)

Жалобы:

- боль, отечность, скованность преимущественно в мелких суставах кистей (характерна симметричность поражения);
- затруднение сжатия кисти в кулак и боль у основания пальцев стоп при ходьбе;
- утренняя скованность;
- быстрая утомляемость;
- общее недомогание;
- потеря в весе;
- повышение температуры;
- улучшение состояния при приеме НПВП.

Анамнез:

Необходимо выяснить:

- продолжительность симптомов артрита,
- наличие и длительность утренней скованности,
- наличие «суточного ритма» боли в суставах с характерным усилением боли в ранние утренние часы,
- стойкость признаков поражения суставов,
- сведения о сопутствующей патологии, предшествующей и сопутствующей терапии, вредных привычках, которые влияют на выбор методов лечения и оценку ближайшего и отдаленного прогноза.

Физикальное обследование:

1. Поражение суставов(Наиболее характерные проявления в дебюте заболевания):
 - Боль (при пальпации и движении) и припухлость (связана с выпотом в полость сустава) поражённых суставов.
 - Снижение силы сжатия кисти.
 - Утренняя скованность в суставах (длительность зависит от выраженности синовита).
 - Ревматоидные узелки (редко, проявление системности заболевания).

- *Кисти*: ульнарная девиация, обычно развивающаяся через 1-5 лет от начала болезни; поражение пальцев кистей по типу «бутоньерки» (сгибание в проксимальных межфаланговых суставах) или «шеи лебедя» (переразгибание в проксимальных межфаланговых суставах); деформация кисти по типу «лорнетки».
- *Коленные суставы*: сгибательная и вальгусная деформация, киста Бейкера.
- *Стопы*: подвывихи головок плюснефаланговых суставов, тиббиальная девиация, деформация большого пальца.
- *Шейный отдел позвоночника*: подвывихи в области атлантаксиального сустава, изредка осложняющиеся компрессией спинного мозга или позвоночной артерии.
- *Связочный аппарат и синовиальные сумки*: тендосиновит в области лучезапястного сустава и кисти; бурсит, чаще в области локтевого сустава;

2. Внесуставные проявления

- *Конституциональные симптомы*: генерализованная слабость, недомогание, похудание, субфебрильная лихорадка;
- *Сердечно-сосудистая система*: перикардит, васкулит, раннее развитие атеросклероза;
- *Лёгкие*: плеврит, интерстициальное заболевание лёгких, ревматоидные узелки в лёгких (синдром Каплана);
- *Кожа*: ревматоидные узелки, утолщение и гипотрофия кожи;
- *Сосуды*: васкулит, дигитальный артериит, микроинфаркты в области ногтевого ложа, сетчатое ливедо;
- *Нервная система*: компрессионная нейропатия, симметричная сенсорно - моторная нейропатия, множественный мононеврит, шейный миелит;
- *Мышцы*: генерализованная амиотрофия;
- *Глаза*: сухой кератоконъюнктивит, эписклерит, склерит, периферическая язвенная кератопатия (синдром Шегрена);
- *Почки*: амилоидоз, нефрит (редко).

Лабораторные исследования:

- Общий анализ крови
- Биохимический анализ крови:
 - креатинин
 - уровень печеночных ферментов АЛТ и АСТ
 - глюкоза
 - липидный спектр
- Иммунологическое исследование:
 - С-РБ

- РФ
- АЦЦП

Инструментальные исследования:

- Рентгенологическое исследование суставов (кисти и стопы)
- Рентгенография органов грудной клетки
- Ультразвуковое исследование суставов*
- ЭКГ
- Эхокардиография

8.3. Показания для консультации ревматолога

- Наличие 3-х и более припухших суставов;
- Поражение пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов (положительный тест «поперечного сжатия»);
- Утренняя скованность в течение более 30 минут;
- Иммунологические нарушения (например, увеличение титров РФ).

Для верификации диагноза рекомендуется применение Классификационных критериев ревматоидного артрита (таблица 1).

8.4. Показания для госпитализации

- Уточнение диагноза и оценка прогноза;
- Выбор БМПРП в начале и коррекция лечения на всем протяжении болезни;
- Обострение заболевания;
- Развитие интеркуррентной инфекции, септического артрита или других тяжелых осложнений болезни, или лекарственной терапии;
- Хирургическое лечение.

8.5. Рекомендованное обследование (вторичный и третичный уровень)

Клиническое

- Оценка субъективных симптомов:
- Выраженность и длительность утренней скованности
- Суставной счет (ЧБС, ЧПС)
- Общая оценка состояния здоровья по мнению пациента (ВАШ)
- Общая оценка состояния здоровья пациента по мнению врача (100 мм визуальная аналоговая шкала – ВАШ)

- Оценка активности РА (в том числе индекс активности заболевания - DAS28) [8]
- Функциональный статус (опросник HAQ); [10]
- Оценка внесуставных проявлений.

Лабораторное исследование

- СОЭ, СРБ
- Иммунологическое исследование: РФ, АЦЦП [115, 117-119]
- Биохимические исследования: печеночные ферменты (АЛТ, АСТ), креатинин, общий белок

Дополнительные лабораторные исследования:

- Анализ кала на скрытую кровь;
- Билирубин, холестерин;
- ИФА на ИППП (хламидии)*;
- Маркёры вируса гепатитов В, С;
- Реакция Райта-Хеддельсона*;
- Анализ на ВИЧ;
- Определение антител к двуспиральной ДНК (dsDNA) в сыворотке крови*;
- Определение антинуклеарных аутоантител (ANA)*;
- Определение кальция, витамина Д*;
- Определение суточной протеинурии*;
- Исследование синовиальной жидкости*

Инструментальное исследование:

- ЭКГ;
- Эхокардиография;
- Рентгенологическое исследование суставов и таза*; [114, 116]
- Рентгеноскопия пищевода с контрастированием*;
- Магнитно-резонансная томография; *
- Ультрасонография суставов* [11];
- Ультразвуковая доплерография артерий*;
- Ультразвуковое исследование щитовидной железы*;
- Компьютерная томография с высоким разрешением костно-суставной системы (1 анатомическая зона);
- ЭГДС*;
- Остеоденситометрия*

*- по мере необходимости

9. Дифференциальный диагноз

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Дополнительное обследование	Критерии исключения диагноза
Остеоартрит	Незначительная припухлость мягких тканей, вовлечение дистальных межфаланговых суставов	ОАК, АЦЦП, рентгенография суставов	Отсутствие выраженной утренней скованности, боли в суставах механического и стартового характера. отрицательный АЦЦП, РФ. На рентгенограмме кистей картина остеосклероза, остеофитоза
Системная красная волчанка	Суставной синдром: артрит мелких суставов кистей	ОАК, Ревматоидный фактор, АЦЦП, АНФ, АНА рентген суставов	Артрит неэрозивный. Высокие титры АНФ, АНА. Имеются системное поражение внутренних органов и выраженный конституциональный синдром.
Подагра	При хронической форме может быть симметричное поражение мелких суставов кистей и стоп субкортикальные эрозии на рентгенограммах.	ОАК, ОАМ, Ревматоидный фактор, АЦЦП, Мочевая кислота, рентген суставов, пункция суставов	Отсутствует РФ и АЦЦП часто наблюдается гиперурикемия наличие тофусов
Спондилоартриты (Псориатический, Анкилозирующий спондилит, реактивный артрит)	Ассиметричный моноартрит, олигоартрит, иногда симметричный полиартрит,	ОАК ОАМ РФ АЦЦП HLA-B27 тесты на хламидии рентген суставов	мутилирующий артрит, «сосискообразная» деформация (дактилит), поражения осевого скелета, часты энтезиты. Частое поражение дистальных межфаланговых суставов, осевое поражение, веретенообразная припухлость пальцев. Отсутствует РФ и АЦЦП; одно- или двусторонний сакроилеит. Частая серопозитивность по HLA-B27.
Системная склеродермия		ОАК Иммунологические тесты	Феномен Рейно и уплотнение кожи, поражение пищевода, легких; редко может выявляться артрит, обычно артралгии; ограничение объёма движений, связанное с

			прикреплением кожи к подлежащей фасции. Нет эрозивного артрита.
Ревматическая полимиалгия	Суставной синдром	ОАК РФ АЦЦП рентген суставов	Диффузная боль и утренняя скованность в осевых суставах и проксимальных группах мышц. Выраженный ответ на глюкокортикоидную терапию. Выраженное повышение СОЭ; редко возникает в возрасте моложе 50 лет.
Вирусные артриты	Характерна утренняя скованность с симметричным поражением суставов кистей и лучезапястных суставов, может выявляться РФ	ОАК ОАМ РФ рентген суставов	Может выявляться вирусная экзантема, которая в большинстве случаев спонтанно проходит в течение 4-6 недель [1,4].
Фибромиалгия	Распространённая мышечно-скелетная боль и скованность, парестезии, непродуктивный сон, усталость	ОАК ОАМ РФ рентген суставов	Множественные симметричные «триггерные» точки (для диагноза достаточно наличие 11 из 18); лабораторные исследования и исследование суставов - без патологии

10. Лечение РА

10.1. Лечение на амбулаторном уровне

Цель терапии - достижение ремиссии (или низкой активности)- (treat-to-target) [12-21]

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ:

Следует рекомендовать пациентам:

1. регулярные физические упражнения; [20]
2. отказ от курения;
3. поддержание нормальной массы тела;
4. соблюдение гигиены полости рта;
5. избегать интеркуррентных инфекций и стрессов.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

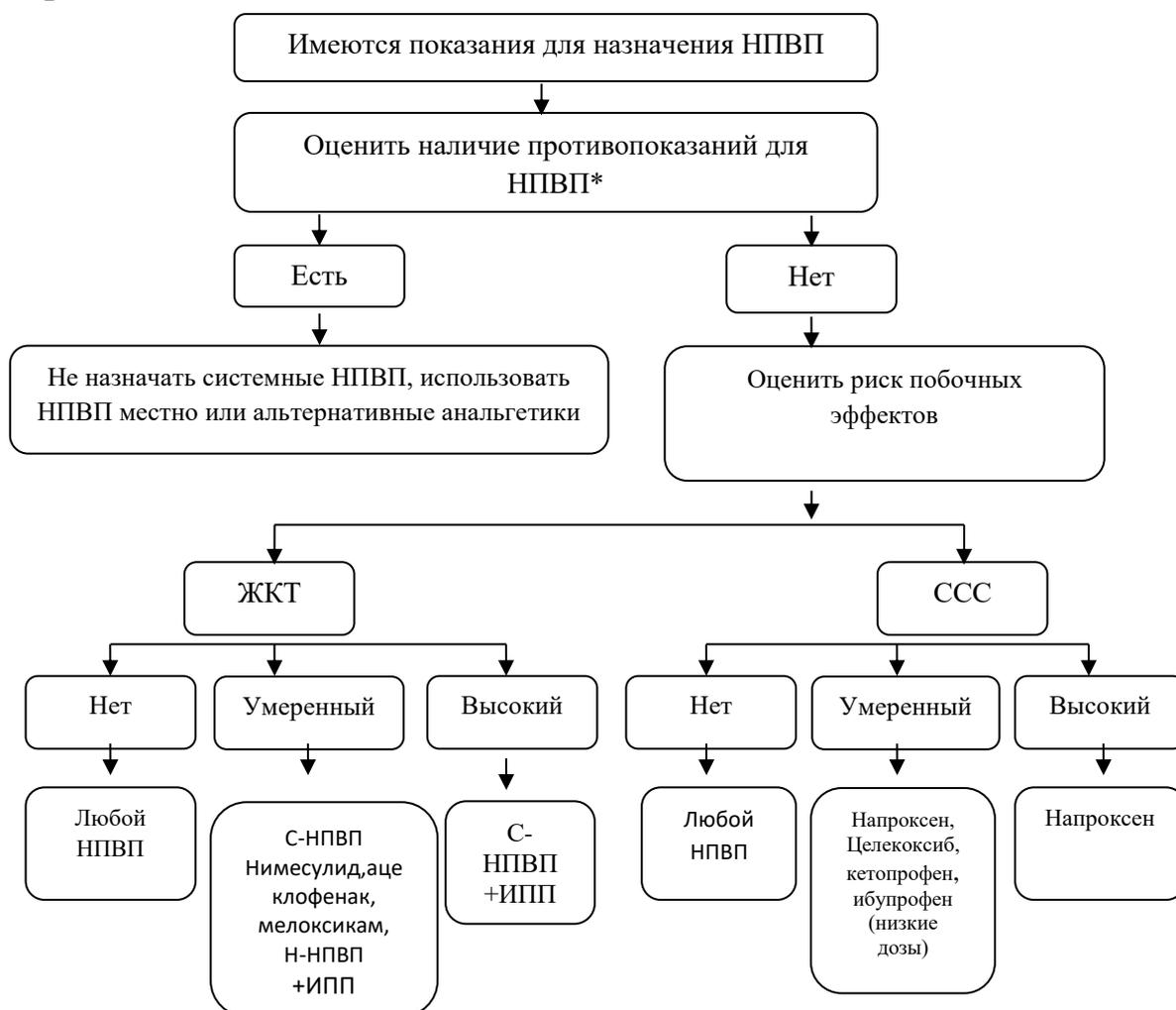
- Лечение пациентов должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения – врачами общей практики, но при консультативной

поддержке врача-ревматолога) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента.

- Лечение РА основано на рациональном применении медикаментозной терапии, включающей НПВП, ГК, БМПП и при необходимости - бБМПП.
- Перед началом медикаментозной терапии у всех пациентов с РА необходимо выявить потенциальные факторы риска НЛР на фармакотерапию.

10.2. Нестероидные противовоспалительные препараты

Алгоритм назначения НПВП [23-26]



*-Противопоказания к назначению НПВП: кровотечение, эрозии и язвы ЖКТ на момент назначения, воспалительные заболевания кишечника, ИМ или ишемический инсульт, ТИА в анамнезе, СД 2-го типа с поражением органов-мишеней, ХСН>II (NYHA), скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин, аллергия на НПВП, нарушение функции печени.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Лекарственное средство (международное непатентованное название)	Фармакологические группы	Способ введения	Разовая доза	Кратность применения (кол-во раз в сутки)	Длительность применения	УД
Напроксен*	производное нафтилпропионовой кислоты	Внутрь в/м	200-500 мг	1-2 раза в сутки	курсами	В [27,31,33-34]
Диклофенак	производные уксусной кислоты	Внутрь в/м	75 мг-200 мг	1 –2 раза в сутки	5 дней	В [27-29, 32]
Мелоксикам	производное оксикама, селективный ингибитор ЦОГ-2	Внутрь	7,5-15 мг	1-2 раз в сутки	Длительное	В [27-30]
		в/м	15 мг	1 раз в сутки	5 дней	В [27, 30]
Нимесулид	НПВП из класса сульфонамидов	Внутрь	100-200 мг	1-2 раз в сутки	Длительное	В [27-29, 31]
Лорноксикам	производное оксикама, селективный ингибитор ЦОГ-2	Внутрь	8-32 мг в сутки	1-2 раз в сутки	курсами	В [27-29, 31]
		в/м, в/в	8-16 мг в сутки	1-2 раз в сутки	5 дней	В [27-29, 31]
Ацеклофенак	Производное фенилуксусной кислоты	внутри	100 мг в сутки	1 раз в сутки	Длительное	В [27-29, 34-35]
Эторикоксиб	Коксибы	внутри	по 60-120	1-2 раза в сутки	Длительное	В [27-29,

			мг в сутк и			35 – 33]
Кетопрофен	Производное пропионовой кислоты	Внутрь	50- 150 мг	1-3 раза в сутки	5 дней	В [27- 29, 35]
		в/м	2 мл	1 раз в сутки	курсами	В [27- 29, 35]

*В настоящее время этот препарат, как представитель группы НПВП, обладающий наименьшим риском кардиоваскулярных осложнений [27,31,34]

10.3. Глюкокортикоиды (ГК)[37-45]

- Пациентам с РА может быть назначена кратковременная терапия («*bridgingtherapy*») ГК (пероральным, внутримышечным или внутрисуставным доступом) для быстрого контроля над заболеванием в ожидании эффекта от терапии БМПРП, который может занять 4–6 недель.
- Доза ГК не должна превышать 10 мг/сут (в перерасчете на преднизолон) за исключением случаев высокой активности РА.
- ГК следует применять только в комбинации с БМПРП.

Показания для назначения ГК:

- Подавление воспаления суставов до начала действия БМПРП
- Подавление воспаления суставов при обострении заболевания на фоне терапии БМПРП
- Неэффективность НПВП и БМПРП

Тактика снижения дозы ГК:

- Начальная доза назначается не менее 10 дней до достижения клинико-лабораторного улучшения при динамическом контроле состояния
- Снижение дозы проводится каждые 7-10 дней на ¼ таблетки (1-1,25мг) до минимальной поддерживающей дозы или до возможной полной отмены ГКс учетом состояния.

Противопоказания к назначению ГК:

Лица пожилого возраста с язвенным анамнезом и/или нарушением функции почек).

Локальная (внутрисуставная) терапия ГК

- Применять пролонгированные ГК (бетаметазон, триамцинолон)
- Повторные инъекции в один и тот же сустав не чаще 3 раз в год
- Исключить физическую нагрузку на сустав в течение 24 ч после инъекции.

Перечень основных ГКС

Лекарственное средство (международное непатентованное название)	Фармакологическая группа	Форма выпуска и способ введения	Разовая доза	Кратность применения	Длительность применения (кол-во дней)	УД
Метилпреднизолон	Синтетический глюкокортико-стероидный гормональный препарат	таблетки внутрь	4-16мг	1-2 раза в сутки	курсами	A [46-48, 49-50]
		в/в*	250-500-1000мг*	1 раз в сутки	3-5 дней	A [46-48, 49-50]
Преднизолон	Синтетический глюкокортико-стероидный гормональный препарат	таблетки внутрь	5мг	1-2 раза в сутки	3-5 дней	A [46-48, 49-50]
		в/в*	30мг*	1-2 раза в сутки	3-5 дней	A [46-48, 49-50]

*- на стационарном этапе лечения (вторичный, третичный уровень)по строгим показаниям

10.4. Стандартные базисные противовоспалительные препараты

Принципы рекомендаций по лечению пациентов болезнью модифицированными противоревматическими препаратами БМПП [43, 51-52]

A [51]	Базисная противовоспалительная терапия должна проводиться всем без исключения пациентам с достоверным РА. При этом, РА требует ранней оценки, диагностики и лечения.
	Рекомендации предназначены для пациентов с общим РА и предполагает, что у пациентов нет противопоказаний к рассматриваемым вариантам.
	Уровни активности болезни относятся к тем, которые рассчитаны с использованием критериев активности болезни РА, одобренные ACR [8].

<p>Целесообразна монотерапия одним из сБМПРП (метотрексат, лефлуномид, или сульфасалазин) в качестве лечения первой линии. Монотерапию сБМПРП следует начинать как можно скорее и в течение 3 месяцев после появления стойких симптомов.</p>
<p>Решения о лечении должны быть пересмотрены в течение, как минимум, 3 месяцев в зависимости от эффективности и переносимости выбранного БМПРП</p>
<p>Рекомендации ограничены БМПРП, одобренными FDA (США) для лечения РА.</p> <p>Стандартные БМПРП (csDMARD): гидроксихлорохин, сульфасалазин, метотрексат, лефлуномид.</p> <p>Биологические БМАРП (bDMARD): ингибиторы ФНО (этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумабпегол), костимуляторный ингибитор Т-клеток (абатацепт), ингибиторы рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб), антитело к CD20 (ритуксимаб)†</p> <p>Таргетные БМПРП (tsDMARD): ингибиторы янускиназ (JAK) (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб)</p>
<p>В рекомендации, относящейся к bDMARD, есть исключения для использования ритуксимаба для лечения РА. Рекомендуется использование ритуксимаба только в случае отсутствия у пациентов адекватного ответа на ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF), соответствовать одобрению FDA или иметь наличие в анамнезе лимфопролиферативного заболевания, для лечения которого показан ритуксимаб.</p>
<p>Кроме того, тоцилизумаб и ингибиторы янускиназ (JAK) не одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для использования у пациентов, ранее не получавших csDMARD.</p>
<p>У пациентов с активным РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза и резистентность к монотерапии МТ (включая подкожную форму препарата) в максимально эффективной дозе в течение не менее 3-х месяцев, целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другим стандартными сБМПРП (сульфасалазин и гидроксихлорохин) в сочетании с ГК или без ГК. При этом, тройная терапия включает гидроксихлорохин, сульфасалазин и либо метотрексат, либо лефлуномид.</p>
<p>Длительность лечения сБМПРП не ограничена, даже при снижении активности и достижения ремиссии (возможно снижение дозы сБМПРП, если при этом не наступает обострения).</p>
<p>Снижение дозы означает уменьшение дозы или увеличение интервала дозирования БМПРП. Постепенное прекращение приема БМПРП определяется как постепенное снижение дозы БМПРП с последующей остановкой.</p>

В рекомендациях указано, что пациенты должны быть на целевом уровне лечения (низкая активность или ремиссия болезни) в течение как минимум 6 месяцев до снижения дозы.
Целевое лечение относится к систематическому подходу, включающему частые мониторинг активности болезни с использованием проверенных инструментов и модификация лечения для сведения к минимуму активности заболевания с целью достижения заранее определенной цели (низкая активность болезни или ремиссия).
Необходим тщательный мониторинг в процессе лечения сБМПРП. Наличие серьезной инфекции требует внутривенного введения антибиотиков или госпитализации.
Некоторые побочные реакции (потенциально смертельные) требуют немедленного прерывания лечения БМПРП.
Женщинам детородного возраста, принимающим БМПРП, необходима контрацепция.
Биоаналоги считаются эквивалентными оригинальному препарату, одобренному FDA.

† Анакинра не была включена в рекомендации из-за редкого применения у пациентов с РА

Перечень основных стандартных базисных препаратов (БМПРП)

Лекарственное средство (международное непатентованное название)	Фармакологические группы	форма выпуска и способ введения	Разовая доза	Кратность применения	Длительность применения	УД
Метотрексат	антиметаболит	таблетки внутри	7,5-25 мг	1 раз в неделю	длительно	A [36,46, 51–54]
		флаконы, шприцы п/к	7,5-25 мг	1 раз в неделю	длительно	A [55, 56]
Лефлуномид	Иммуно-депрессант	таблетки внутри	20/10 мг	1 раз в сутки	длительно	A [57-60]
Сульфасалазин	Сульфаниламиды	Таблетки внутри	500- 4000 мг	2-3 раза в сутки	длительно	A [36, 61-63]

Гидроксихлохин	Антималярийные препараты Производные 4-аминохинолина	Таблетки внутри	200-400 Мг	1-2 раза в сутки	длительно	А [36, 70]
Циклофосфамид*	Иммуно-депрессант	в/в инфузии	200-1000 мг	1-2 раза в месяц	Курсами	В[64, 69]

*- на стационарном этапе лечения (вторичный, третичный уровень) по показаниям

Метотрексат (МТ) [51-52, 65-66]

- Метотрексат (МТ) - препарат первой линии.
- МТ следует назначать всем пациентам с РА и недифференцированным артритом при высокой вероятности развития РА
- При отсутствии риска НЛР начальная доза МТ 10-15 мг/неделю (у лиц пожилого возраста и с нарушениями функции почек 5 мг/нед).
- При отсутствии риска НЛР и нормальной переносимости дозу МТ увеличивают на 2,5-5 мг/неделю каждые 2-4 недели. Клинически эффективная доза 7,5-25 мг/неделю.
- Прием более 30 мг нецелесообразен.
- Для уменьшения токсичности МТ назначается фолиевая кислота в дозе 5-10 мг /неделю через 24 ч после приема метотрексата.
- Не назначать пациенткам, планирующим беременность.
- Следует информировать пациентов репродуктивного возраста о необходимости контрацепции при приеме МТ.
- Не назначать пациентам с почечной недостаточностью.
- Не назначать пациентам с тяжелым поражением легких

Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими МТ[67]

Обследование до назначения терапии	В динамике
Рентгенография органов грудной клетки	Повторить при развитии кашля и одышки
Общий анализ крови Печеночные ферменты (АСТ, АЛТ)	Каждую неделю до достижения стабильной дозы, затем каждый месяц
	Следует приостановить прием МТ при повышении уровня АЛТ и АСТ выше трехкратной нормы; после нормализации показателей - возобновить МТ в более низкой дозе.

	При стойком превышении АЛТ и АСТ выше трех верхних границ нормы следует заменить МТ на другой базисный препарат
Мочевина и креатинин	Первоначально ежемесячно течение 6 месяцев, затем каждые 3 мес.

Производные 4-аминохинолина (хлорохин и гидроксихлорохин)[70]

(в качестве альтернативы пероральному Метотрексату, Лефлуномиду или Сульфасалазину при легком течении РА [36])

Потенциальные показания:

А	Ранняя стадия
	низкая активность РА
	отсутствие факторов риска неблагоприятного прогноза,
	недифференцированный полиартрит при невозможности исключить дебют системного заболевания соединительной ткани

Противопоказания:

- неконтролируемая артериальная гипертензия
- ретинопатия

Сульфасалазин (ССЗ)

Сульфасалазин и метотрексат являются препаратами выбора (А)[44]

Показания:

- Отсутствие факторов неблагоприятного прогноза РА
- Случаи непереносимости МТ или противопоказания к МТ

Рекомендации по применению

Рекомендуемая доза у взрослых 2 г в сут. (1,5-3 г, 40 мг/кг/день):	1-я неделя – 500 мг (1 таб),
	2-я неделя – 1000 мг,
	3-я неделя – 1500 мг,
	4-я неделя и далее – 2000 мг.
	При появлении болей в горле, язв во рту, лихорадки, выраженной слабости, кровоточивости, кожного зуда, препарат необходимо немедленно отменить.
Обследование до назначения ССЗ	В динамике в процессе лечения
Общий анализ крови	Каждые 2 недели до достижения стабильной дозы, затем каждые 6 недель
Печеночные ферменты (АСТ, АЛТ)	Каждые 6 недель
Мочевина и креатинин	Каждые 3 месяца

Лефлуномид (ЛФ)[51, 52, 60]

ЛФ положительно влияет на число воспаленных суставов, боль и нетрудоспособность у пациентов с РА[59].

Показания:

А	В качестве монотерапии независимо от длительности, активности РА и наличия факторов неблагоприятного прогноза при плохой переносимости, противопоказаниях к применению МТ
----------	---

Тактика назначения:

	Насыщающая доза 100 мг/сут в течение 3 дней
	С 4-го дня - назначение по 20 (10) мг/сут ежедневно
А	Необходим тщательный мониторинг побочных реакций

Рекомендации по динамическому наблюдению	
<u>Общий анализ крови,</u> <u>Функции печени:</u> Активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы; концентрация билирубина, содержание альбумина; <u>Функции почек:</u> Концентрация мочевины, Содержание креатинина.	до 3 месяцев – каждые 2 недели от 3 до 6 месяцев– каждые 8 недели после 12 месяцев– каждые 12 недель.
Контроль АД	каждые 8 недель

Комбинированная терапия болезнью модифицированными противоревматическими препаратами [36, 51-52, 68, 71-74, 83]

Варианты комбинаций:

<ul style="list-style-type: none"> • МТ + ССЗ • МТ + ГХ • МТ + ЛФ • МТ + ССЗ + ГХ 	I Монотерапия с последующим добавлением другого БП при сохранении активности процесса
	II Комбинированная терапия с последующим переводом на монотерапию при подавлении активности процесса
	III Комбинированная терапия в течение всего периода болезни

10.5. Перечень дополнительных лекарственных средств

Лекарственное средство (международное)	Фармакологическая группа	Способ введения	Разовая доза	Кратность применения	Длительность курса лечения	УД
--	--------------------------	-----------------	--------------	----------------------	----------------------------	----

непатентованное название)						
Трамадол	опиоидный наркотический анальгетик	в/м, в/в	50г- 100мг	1-2 раз в сутки	1-5 дней	В [26, 75]
		Внутри	50 мг 1мл,2 мл	1-2 раз в сутки	5-10 дней	В [26, 75- 76]
Фолиевая кислота	Витамин	Внутри	1 мг	10-15 мг в неделю	длительный	А [77]

**10.6. Биологические болезн модифицированные
противоревматические препараты (бБМПРП) и Таргетные
синтетические болезн модифицированные
противоревматические препараты (тсБМПРП) (вторичный,
третичный уровень)**

Для решения вопроса о необходимости проведения бБМПРП или тсБМПРП пациент должен быть обследован на:

- Общий анализ крови, микрореакция;
- Общий анализ мочи;
- АЛТ, АСТ;
- Креатинин;
- Общий белок;
- Глюкоза;
- Общий холестерин;
- СРБ,
- РФ;
- АЦЦП;
- Маркёры вируса гепатитов В, С;
- Реакция Райта-Хеддельсона;
- Анализ на ВИЧ;
- Рентгенография органов грудной клетки (давностью не более полугода);
- Рентгенография кистей и стоп в прямой проекции (давностью не более 1 года);
- ЭКГ (пациентам старше 50 лет);
- Эхо-КГ.

Инфузионные введения должны проводиться исключительно в кабинетах антицитокиновой (биологической) терапии, а при их отсутствии – в палате

(отделении) дневного стационара при ревматологическом отделении (стационаре).

А [51-52, 78-82]	Терапию бБМПРП рекомендуется назначать при недостаточной эффективности (сохранении умеренной/высокой активности), или плохой переносимости МТ или комбинированной терапии МТ с другими стандартными БПВП.
	До назначения бБМПРП терапию МТ или МТ в комбинации с другими стандартными БМПРП следует применять в адекватных дозах в течение не менее 6 месяцев.
	Для увеличения эффективности терапии бБМПРП целесообразно проводить в комбинации с МТ.
	Начиная с дебюта болезни рекомендована пошаговая интенсификация терапии (<i>step-up</i>): монотерапия МТ-комбинированная терапия МТ со стандартными БМПРП -и только при недостаточной эффективности назначение бБМПРП (индукционная терапия) или тсБМПРП
В [84,85]	Препаратом выбора при монотерапии бБМПРП является Тоцилизумаб (ТЦМ)

Перечень основных бБМПРП

Лекарственное средство (международное непатентованное название)	Фармакологические группы	форма выпуска и способ введения	Разовая доза	Кратность применения	Длительность применения	УД
Тоцилизумаб*	Иммунодепрессант, ингибитор рецепторов интерлейкина 6	в/в инфузии флакон 80-400 мг	8 мг/кг массы тела	1 раз в мес	длительно	А [46,84-86]
Тоцилизумаб**	Иммунодепрессант, блокатор рецепторов интерлейкина 6	Подкожно	162 мг	1 раз в неделю	длительно	А [46,84-86]
Ритуксимаб*	Иммунодепрессант, моноклональное антитело, анти-В клеточный препарат	в/в инфузии	500-1000 мг	По схеме	2-4 инфузии	А [46,84,87]

Инфликсимаб**	Иммунодепрессант, химерное моноклональное антитело к ФНО- α	в/в инфузии	3-5 мг/кг	0,2,6 недели, затем каждые 6 недель	длительное	А [46,84,88,89,93,94,113]
Цертолизумаб**	Иммунодепрессант, ингибитор ФНО- α	п/к	40 мг	0,2, 4 недели, затем каждые 4 недели	длительное	А [90,91]
Этанерцепт*	Рекомбинантный химерный белок к ФНО-а и лимфотоксину	п/к	50 мг	1 раз в неделю	длительное	А [46,84,95,96]
Адалимумаб**	Рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к ФНО	п/к	40 мг п/к	1 раз в 2 недели	длительное	А [46,84,97]
Голимумаб*	Рекомбинантные человеческие моноклональные антитела к ФНО	п/к	50 мг п/к	1 раз в месяц	длительное	А [46,84,98]

*- в Кыргызстане из БМППП зарегистрированы Тоцилизумаб и Ритуксимаб.

** - в Кыргызстане не зарегистрированы

Показания:

- Достоверный диагноз РА (критерии ACR, 2010).
- Недостаточная эффективность предшествующей терапии любыми БМППП в стандартной дозе, по крайней мере в течение 3 месяцев:
 - Количество болезненных суставов ≥ 6 ;
 - Количество припухших суставов ≥ 6 ;
 - СОЭ ≥ 28 мм/ч или СРБ $\geq 0,02$ г/л.

Противопоказания:

- Активная инфекция:
 - Бактериальная;

- Туберкулезная, включая латентный туберкулез в анамнезе, положительная туберкулиновая проба, характерные изменения при рентгенографии легких;
- Гепатит В;
- Тяжелая реакция гиперчувствительности в анамнезе на чужеродный белок;
- Снижение количества лейкоцитов $<4 \times 10^9/\text{л}$ или лимфоцитов $<1 \times 10^9/\text{л}$.
- Беременность и лактация.

Таргетные синтетические болезнь модифицированные противоревматические препараты (тсБМПРП)

Назначение БМПРП или таргетных БМПРП обосновано, если: первоначальная терапия стандартными БМПРП (метотрексат ± глюкокортикостероиды коротким курсом или лефлуномид или сульфасалазин при наличии противопоказаний к применению метотрексата или плохой его переносимости) не позволила достичь цели, т.е. ремиссии или низкой активности РА, и имеются неблагоприятные прогностические факторы [51, 92, 101-111].

Неблагоприятные прогностические факторы:

- умеренная или высокая активность РА;
- высокие СОЭ и концентрация С-реактивного белка;
- высокий счет опухших суставов;
- наличие ревматоидного фактора и/или антител к цитруллинированному пептиду (АЦЦП), особенно в высоких титрах;
- ранние эрозии;
- неэффективность двух стандартных БПВП

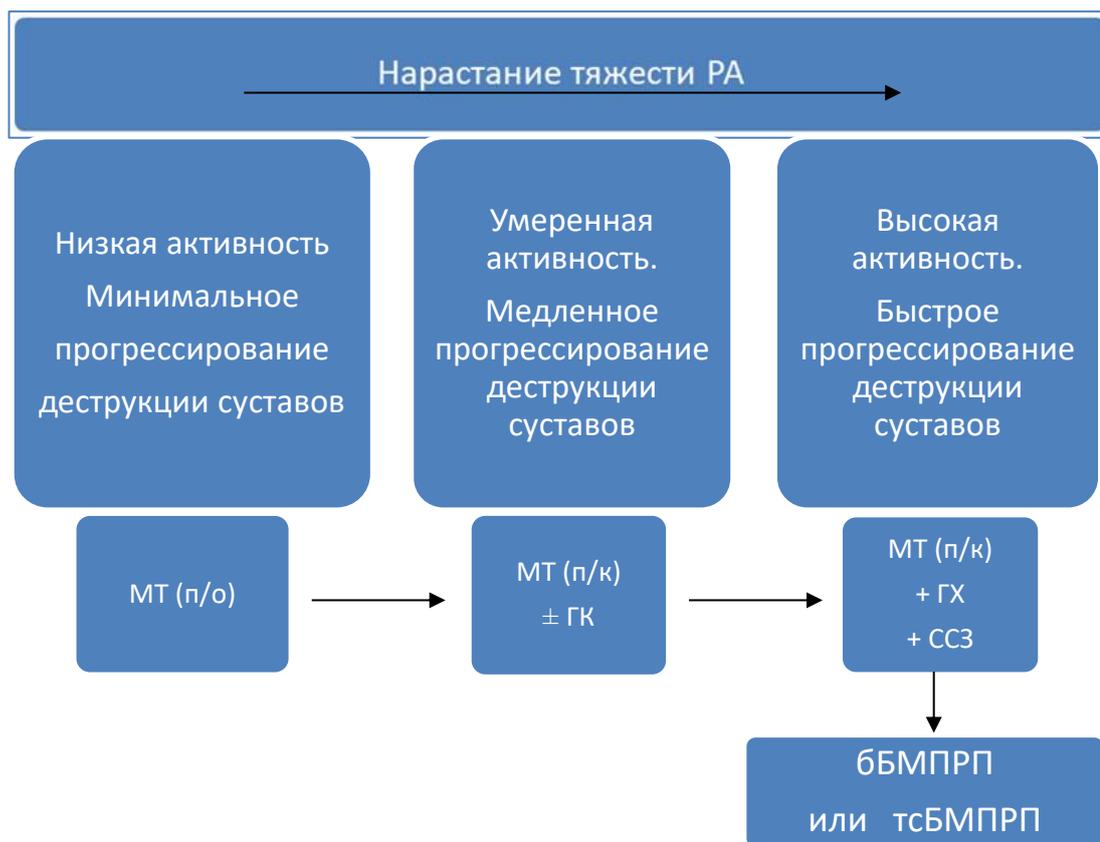
Таргетные синтетические БМПРП (тсБМПРП)

Тофацитиниб**	ингибитор JAK-1 и JAK-3, в меньшей степени JAK-2	Табл	5; 10 мг	2 раза в день ежедневно	длительно	[51,52, 102, 103, 105, 111]
Барицитиниб*	ингибитор JAK-1 и JAK-2	Табл	4 мг	1 раз в сутки ежедневно	длительно	[51, 52, 102, 110, 125, 126]

* - зарегистрирован в КР

** - не зарегистрирован в КР

11. АЛГОРИТМ ФАРМАКОТЕРАПИИ РА

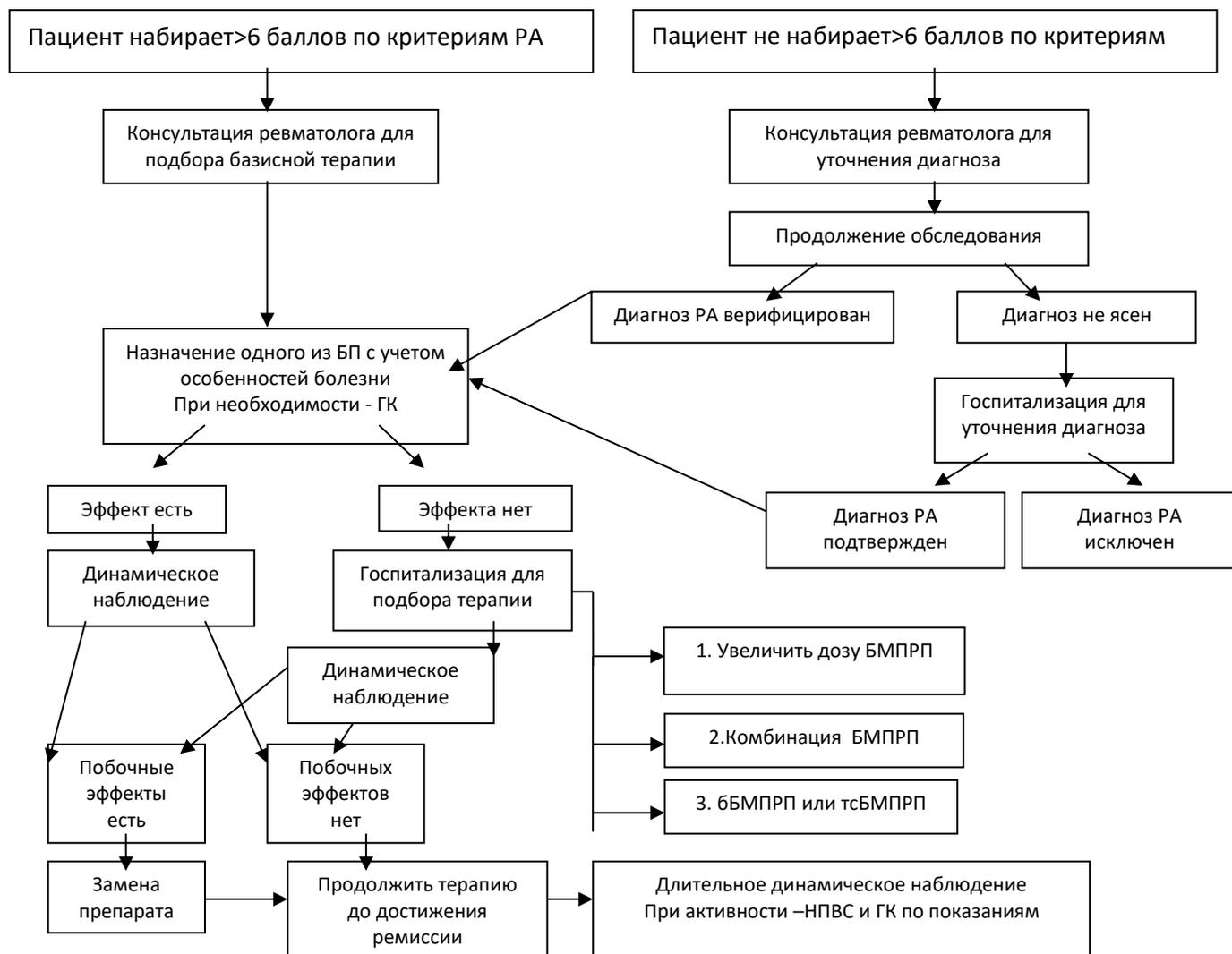


Алгоритм действий при неотложных ситуациях: нет.

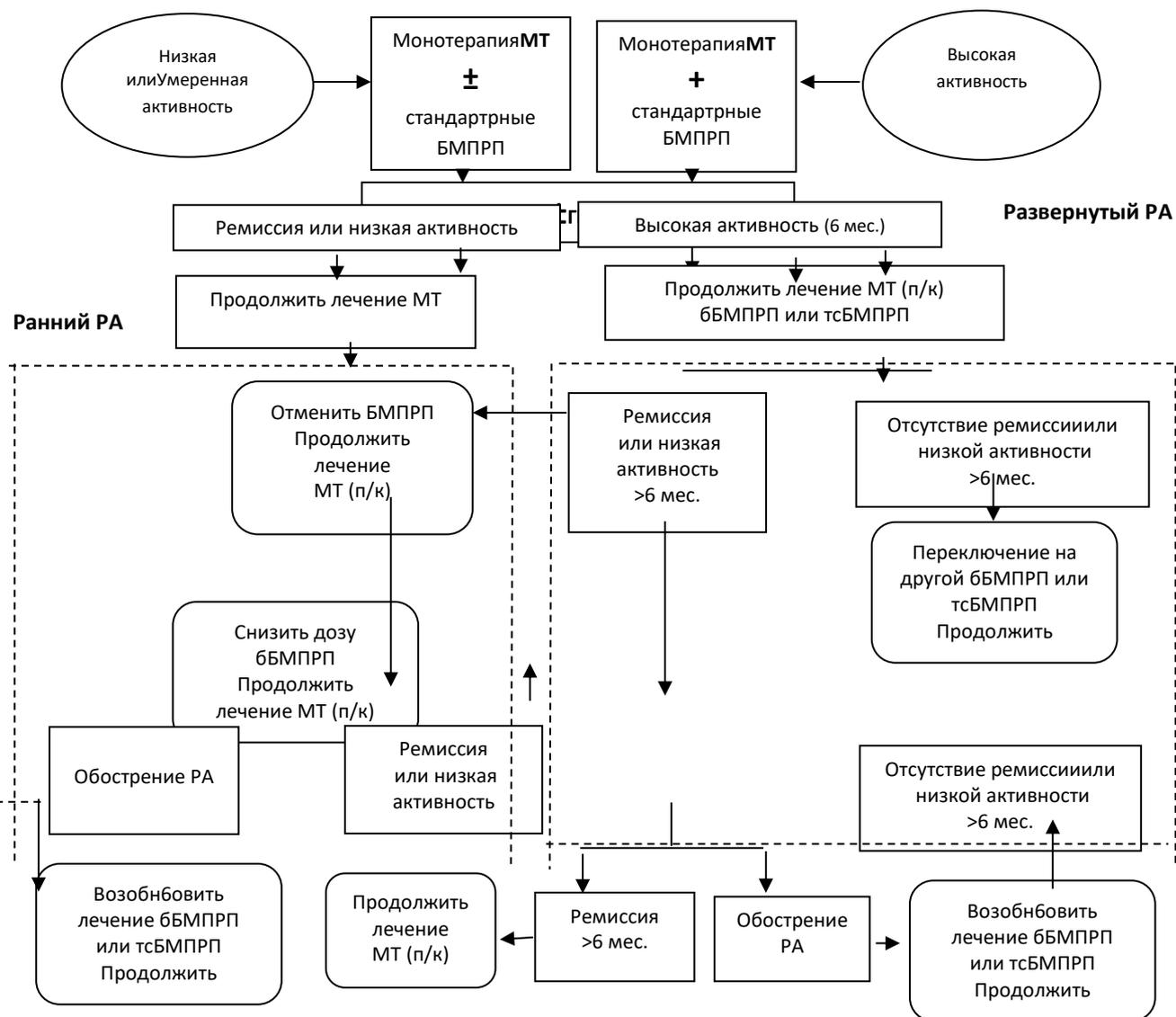
Другие виды лечения: нет.

12. АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С РА

Цель – достижение и удержание ремиссии (“*Treattotarget*”)



13. Алгоритм индукции ремиссии и поддерживающая терапия при РА



14. Индикаторы эффективности лечения:

- Снижение активности заболевания
- Улучшение функциональной активности органов и систем,
- Отсутствие прогрессирования заболеваний и осложнений.

Оценка эффективности лечения

Критерии Европейской противоревматической лиги (DAS28)

Исходное значение DAS	Уменьшение DAS		
	>0,6<1,2	<0,6	
> 1,2	>0,6<1,2	<0,6	
<3,2	Удовлетворит.	Неудовлетворит.	Неудовлетворит.
3,5 – 5,1	Неудовлетворит.	Неудовлетворит.	Неудовлетворит.
>5,1	Неудовлетворит.	Неудовлетворит.	Неудовлетворит.

Критерии улучшения ACR: Счет болезненных суставов. Счет припухших суставов

По крайней мере 3 из:

- общая оценка активности по мнению врача
- общая оценка активности по мнению пациента
- оценка боли в суставах
- счет индекса нетрудоспособности (HAQ)
- острофазовые показатели (СОЭ, СРБ).

ACR20, ACR50, ACR70 указывают на 20, 50 и 70% улучшение перечисленных по крайней мере 5 из 7 показателей (улучшение первых двух является обязательным)

Критерии ремиссии ревматоидного артрита

Критерии		ACR		DAS	
		полная	Модифицированные	DAS ремиссия хороший ответ EULAR	DAS28
1	недомогание отсутствует	5 из 1-6 > 2 мес	4 из 2-7 мес	4-7 DAS<1,6= ремиссия DAS<2,4= хороший ответ >1,2 от исходного = улучшение	4-7 DAS<2,8
2	боли в суставах отсутствуют				
3	утренняя скованность < 15 мин				
4	болезненные суставы =0				
5	припухшие суставы =0				
6	СОЭ = норма				
7	мнение пациента				

15. Лечение РА в стадии необратимых структурных повреждений (end-stage) [123]

Показания к экстренной операции:

- сдавление нерва вследствие синовита или теносиновита
- угрожающий или совершившийся разрыв сухожилия
- атлантоосевой подвывих, сопровождающийся неврологической симптоматикой
- деформации, затрудняющие выполнение простейших повседневных действий
- тяжелые анкилозы или дислокации нижней челюсти
- наличие бурситов, нарушающих работоспособность больного
- ревматические узелки, имеющие тенденцию к изъязвлению.

Относительные показания к операции:

- резистентные к лекарственной терапии синовиты, теносиновиты или бурситы
- выраженный болевой синдром
- значительное ограничение движений в суставе
- тяжелая деформация суставов

Основные виды оперативного лечения:

- протезирование сустава
- синовиектомия
- артродез

Противопоказания к операции:

- свежий инфаркт миокарда (менее 3 месяцев);
- ОНМК (менее 3 месяцев);
- терминальные стадии сердечной и печеночной недостаточности.

16. Показания для консультации специалистов:

- консультация травматолога/ортопеда - для решения вопроса об оперативном вмешательстве;
- консультация пульмонолога, кардиолога, нефролога, гематолога, офтальмолога – при РА с системными поражениями, тяжелом течении;
- консультация гастроэнтеролога – при поражении ЖКТ

17. Профилактические мероприятия [1-5, 112,122]:

16.1. Первичная профилактика: отсутствует.

16.2. Вторичная профилактика [112]:

- отказ от курения, особенно для родственников первой степени родства больных АЦЦП позитивным РА; [122]
- своевременное распознавание начавшегося обострения заболевания и коррекция терапии; распознавание осложнений лекарственной терапии;
- профилактика побочного действия лекарственной терапии.

18. Показания для плановой госпитализации [1,2,5]:

- уточнение диагноза и оценка прогноза;
- подбор и, при необходимости, коррекция дозы БМППП;
- решение вопроса о назначении бБМППП или тсБМППП;
- высокая степень активности, системные проявления РА;
- развитие интеркуррентной инфекции, септического артрита или других тяжёлых осложнений болезни или лекарственной терапии.

19. Показания для экстренной госпитализации:

- высокая степень активности с выраженным болевым суставным синдромом и выраженными внесуставными проявлениями;
- развитие тяжелой интеркуррентной инфекции у пациента, получающего ГКС и БМППП;
- осложнения лекарственной терапии (тяжелые гематологические и геморрагические осложнения, пневмонит, поражение ЖКТ, токсический гепатит);
- атланта-аксиальный подвывих, сопровождающийся развитием неврологической симптоматики и миелопатии (в профильное нейрохирургическое отделение), разрыв сухожилия, сдавление нерва (в профильное травматологическое отделение).

20. Вакцинация [124]

- Пациентам, получающим БМППП, бБМППП и тсБМППП рекомендована вакцинация (инактивированные вакцины) против инфекции вирусом гриппа и пневмококковой инфекции.
- Вакцинация против инфекции вирусом гепатита В рекомендуется в группах высокого риска (медицинские работники)
- Вакцинация против инфекции вирусом опоясывающего герпеса рекомендуется пациентам старше 60 лет
- Вакцинация живыми вакцинами (корь, краснуха, паротит, полиомиелит, ротавирусы, желтая лихорадка и др.) на фоне лечения бБМППП противопоказана.
- Вакцинацию против COVID-19 рекомендуется осуществлять на фоне низкой активности или ремиссии заболевания и, по возможности, до начала лечения иммуносупрессивными лекарственными препаратами. Вопрос о временной отмене иммуносупрессивной терапии в связи с вакцинацией обсуждается индивидуально.
- Пациентам, получающим бБМППП, вакцинация возможна после отмены бБМППП: РТМ-через 12 мес.; ТЦМ-через 3 месяца.

Список используемой литературы:

1. Клинические рекомендации «Ревматология», 2-е издание исправленное и дополненное/ под ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 738 с.
2. Ревматология, Под ред. Н.А. Шостак, 2012г.
3. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Академика Насонова Е.Л. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 456 с.
4. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход, Пайл К., Кеннеди Л. Перевод с англ. / Под ред. Н.А. Шостак, 2011г.
5. Каратеев Д.Е, Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 — шаг вперед к ранней диагностике//Научно-практическая ревматология, 2011 , №1, С 10-15.
6. Daniel Aletaha et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 62, No. 9, September 2010, pp 2569–2581
7. Aletaha D, Neogi T, Silman A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative// Arthritis Rheum. 2010. Vol.62. P.2569-2581
8. England BR, Tjong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology recommended rheumatoid arthritis disease activity measures. Arthritis Care Res (Hoboken) 2019;71:1540–55.
9. Индекс активности ревматоидного артрита <http://www.4s-dawn.com/DAS28/>
10. Амирджанова В.Н. Шкалы боли и HAQ в оценке пациента с ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2006;2; 60-65
11. D’Agostino M.A., Lene Terslev L., Wakefield R. 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, Vol. 75. N11. P.1902-1908. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209646.
12. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные вопросы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609–22. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>
13. Рекомендации по лечению РА APP 2014 г. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5, приложение), с. 1-18.
14. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, et al EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 18 August 2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220973

15. NICE. Rheumatoid arthritis in adults: management. NICE Guideline 100. NICE, 2018. Available at: www.nice.org.uk/ng100
16. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum.* 2002;46:328–46.
17. Sokka T. Work disability in early rheumatoid arthritis. *ClinExp Rheum.* 2003;21(5 suppl 31):S71–4.
18. Kyburz D, Gabay C, Michel B, Finckh A. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study. *Rheumatology* 2011; 50: 1106–1110.
19. Boers M. Rheumatoid arthritis. Treatment of early disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:405–14
20. Van Den Ende CH, VlietVlieland TP, Munneke M, Hazes JM. Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 1998;(4):CD000322
21. Каратеев А.Е. , Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации . – М., ИМА- ПРЕСС, - 2009.- 167 с.
22. American College of rheumatology ad hoc group on use of selective and nonselective nonsteroidal anti- inflammatory drugs . Recommendations for use selective and non selectivenonsteroidal anti- inflammatory drugs: an American Colleaque of Rheumatology White Paper // *Arthritis Care Res.* – 2008. – Vol. 59. – P.- 1073 .
23. Jasvinder A. Singh,1 Kenneth G. Saag,1 S. Louis Bridges Jr et. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis *ARTHRITIS& RHEUMATOLOGY* Vol. 68, No. 1, January 2016, pp 1–26
24. Bhala N., Emberson J., Merhi A. et al/ Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroid anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials// *Lancet.* 2013 Aug 31 Vol.382, N9894. P.769-779
25. Sosters C., Gargallo C.J., Lanasa A. Nonsteroid anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage//*Arthritis Res. Ther.* 2013. Vol. 15.suppl.3.P. S3.
26. Rheumatoid arthritis in adults: management NICE guidelines [CG-79] Published date: February 2009. Last updated: December 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-975636823525>
27. Management of early rheumatoid arthritis. (SIGN Guideline No 123). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>
28. Atzeni F ,Monguzzi A , Grillo E , Lanata L and Sarzi-Puttini P. Efficacy of ketoprofen vs ibuprofen and diclofenac for treating pain in patients with rheumatoid arthritis : A systematic review and meta-analysis. *Arthritis and Rheumatology*, 2014, 66, S1062

29. Chen Y F ,Jobanputra P , Barton P , Bryan S , Fry-Smith A , Harris G and Taylor R S. 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 (Structured abstract) . Centre for Reviews and Dissemination. Health Technology Assessment, 2008, 12(11), 1-178. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cldare/articles/DARE-12008104813/frame.html>
30. Shi W, Wang YM, Cheng NN, Chen BY, Li D. Meta-analysis on the effect and adverse reaction on patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. [Article in Chinese]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2003 Nov;24(11):1044-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687510>
31. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018;56:1-29. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
32. Alexandra N Colebatch , Jonathan L Marks and Christopher J Edwards. 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 of Systematic Reviews. Online Publication Date: November 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD008872.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008872.pub2/full>
33. Jonathan L Marks , Alexandra N Colebatch , Rachele Buchbinder and Christopher J Edwards. Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity. Cochrane Database of Systematic Reviews. Online Publication Date: October 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD008952.pub2 Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008952.pub2/full>
34. Noone J, Blanchette CM. The value of self-medication: summary of existing evidence. J Med Econ. 2018 Feb;21(2):201-211. doi: 10.1080/13696998.2017.1390473. Epub 2017 Nov 3.
35. Martín-Mola E, Gijón-Baños J, Ansoleaga JJ. Aceclofenac in comparison to ketoprofen in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 1995;15(3):111-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8588120>
36. Management of early rheumatoid arthritis. (SIGN Guideline No 123). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>

37. Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238–250.
38. Hoes J.N., Jacos J.W.G., Boers M. et al. EULAR evidence based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases// Ann. Rheum. Dis.- 2007, Juli 27; on line.
39. Hertland M., Stengaard-Pedersen K., Junker. et al. Aggressive combination therapy with intra-articular glukokorticoid injections and conventional disease –modifuing anti-rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis : second year clinical and radiographic results from the CIMESTRA study //Ann. Rheum. Dis. – 2008 .- Vol. 67 . – P. 815-822.
40. Wassenberg S., Rau R.,Steinfeld P., Zeidler H. Very low-dose prednisolon in early rheumatoid arthritis retard radiographic progression over two years: a multicenter , double-blind, placebo-controlled trial // Arthr. Rheum.- 2005. – Vol. 52. – P. 3371-3380.
41. Swensson B., Boonen A., Albertsson K., et al. Low dos prednisolon in addition to the Initial disease- modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increase the reission rate // Arthr. Rheum. – 2006.- Vol.54 . P.1422-1428.
42. Jacobs J.W.G., Greenen R., Evers A.W.M. et al. Short term effects of corticosteroids pulse treatment on disease activity and the wellbeing of patients with active rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis – 2001.- Vol.60.-P.61-64.
43. NICE. Rheumatoid arthritis in adults: management. NICE Guideline 100. NICE, 2018. Available at: www.nice.org.uk/ng100
44. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of early rheumatoid arthritis. SIGN No. 48, December 2000. Accessed online July 19, 2005, at: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/48/index.html>.
45. Strehl C., Bijlsma J.W., 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 Vol. 75. H. 952-957
46. Singh J.A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research; DOI 10.1002/acr.22783 VC 2015, American College of Rheumatology. Available from: <http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf>
47. Rheumatoid arthritis in adults: management NICE guidelines [CG-79] Published date: February 2009. Last updated: December 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg79/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-975636823525>
48. Management of early rheumatoid arthritis. (SIGN Guideline No 123). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>

49. John R Kirwan , Johannes WJ Bijlsma , Maarten Boers and Beverley Shea. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Online Publication Date: January 2007. DOI: 10.1002/14651858.CD006356. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006356/full>
50. Lindsey Criswell , Kenneth Saag , K M Sems , Vivian Welch , Beverley Shea , George A Wells and Maria E Suarez-Almazor. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Online Publication Date: July 1998. DOI: 10.1002/14651858.CD001158. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001158/full>
51. 2021-ACR-Guideline-for-Treatment-Rheumatoid-Arthritis-Early-View.
52. 2015-ACR-Guideline-for-Treatment-Rheumatoid-Arthritis-Early-View.
53. Josef S. Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Available from: <http://ard.bmj.com/content/early/2013/10/23/annrheumdis-2013-204573.full>
54. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 10;(6):CD000957. doi: 10.1002/14651858.CD000957.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000957.pub2/abstract;jsessionid=263E5B8747EFACDC3DE718A95D252CC3.f01t03> или <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24916606>
55. Dhaon P, Das SK, Srivastava R, Agarwal G, Asthana A. Oral Methotrexate in split dose weekly versus oral or parenteral Methotrexate once weekly in Rheumatoid Arthritis: a short-term study. *Int J Rheum Dis.* 2016 Jul 26. doi: 10.1111/1756-185X.12910. [Epub ahead of print]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27455886>
56. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, Mattana P. Methotrexate and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence Regarding Subcutaneous Versus Oral Routes of Administration. *Adv Ther.* 2016 Mar;33(3):369-78. doi: 10.1007/s12325-016-0295-8. Epub 2016 Feb 4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4833794/>
57. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Leflunomide Use and Risk of Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol.* 2016 May;43(5):855-60. doi: 10.3899/jrheum.150674. Epub 2016 Mar 15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980577>
58. Manathip Osiri , Beverley Shea , Vivian Welch , Maria E Suarez-Almazor , Vibeke Strand , Peter Tugwell and George A Wells. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews.

- Online Publication Date: July 2002.
 Assessed as up-to-date: 19 July 2009. DOI:
 10.1002/14651858.CD002047. Available
 from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002047/full>
59. Osiri M., Shea B., Robinson V. et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and metaanalysis // *J. Rheumatol.*- 2003.- Vol.30. P. 1183-1190.
 60. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, Weaver A, Fox R, Olsen N, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1984–92.
 61. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2011 Feb. 27 p. (SIGN publication; no. 123). [110 references]
 62. Maria E Suarez-Almazor, Elaine Belseck, Beverley Shea, Peter Tugwell, George A Wells. Sulfasalazine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* . Assessed as up-to-date: 27 April 1998. DOI:10.1002/14651858.CD000958. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000958/full>
 63. Weinblatt M.E., Reda D., Henderson W. et al. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis. A meta-analysis of 15 randomized trials // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol.26 – P.2123-2130.
 64. Maria E Suarez-Almazor, Elaine Belseck, Beverley Shea, Peter Tugwell, George A Wells. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Assessed as up-to-date: 29 August 2000 DOI: 10.1002/14651858.CD001157. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001157/full>
 65. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место Метотрексата // *Науч.-практ. Ревматология* 2014. № 52. С. 8-26.
 66. Molina J.T., Garcia F.L.B., Alen J.C. et al. Recommendations for use of Methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration routes // *Rheumatol. Clin.* 2015. Vol. 11. P.3-8
 67. *Am Fam Physician.* 2005;72:1037-47, 1049-50
 68. Landewe R.B., Boers M., Verhoeven A.C. et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long term structural benefit of a brief intervention // *Arthr. Rheum.*- 2002 – Vol. 46.- P.374-356.
 69. Suarez-Almazor M.E., Belseck E., Shea E., et al. Cyclophosphamide for treating Rheumatoid Arthritis (Cochrane Review). – the *Cochrane Library*, 2002. – Iss. 2. Oxford: Update Software.
 70. Suarez-Almazor M.E., Belseck E., Shea B. et al. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis.- *The Cochrane Library*, 2002, - P.2 (Oxford).

71. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 29;(8):CD010227. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. Hazlewood GS1, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe DJ, Bombardier C.
72. Kerr G., Aujero M., Richards J., et al. Associations of hydroxychloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: pharmacologic implications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Nov; 66(11):1619-26.
73. Sharma T.S., Wasko V.C., Tang X., et al. Hydroxychloroquine use with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *J AnnHeartAssoc*. 2016 Jan 4;5(1).
74. Балабанова Р.М. Многоцентровое наблюдательное 16-недельное исследование эффективности и безопасности терапии ревматоидного артрита метотрексатом и гидроксихлорохином в реальной клинической практике. *Современная ревматология*. 2018; 12(4): 106-111.
75. Samuel L Whittle , Bethan L Richards , Elaine Husni and Rachelle Buchbinder. Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain. Cochrane Database of Systematic Reviews. OnlinePublicationDate: November 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD003113.pub3
76. Jonathan L Marks , Alexandra N Colebatch , Rachelle Buchbinder and Christopher J Edwards. Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity. Cochrane Database of Systematic Reviews. Online Publication Date: October 2011 DOI: 10.1002/14651858.CD008952.pub2.
Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008952.pub2/full>
77. Beverley Shea , Michael V Swinden , Elizabeth TanjongGhogu , Zulma Ortiz , WanruchadaKatchamart, Tamara Rader , Claire Bombardier , George A Wells and Peter Tugwell. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews. Online Publication Date: May 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD000951.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000951.pub2/full>
78. Насонов Е.Л. (ред.) Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с.
79. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Обобщенный анализ результатов генно-инженерной биологической терапии – поиски новых закономерностей. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(5):476–80
80. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: перспективы применения тоцилизумаба (моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6). *Тер арх*. 2010;5:64-71.
81. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-

- modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct 25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
82. Ramiro S1, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, van der Heijde D, Winthrop K, Landewé R.// Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Mar;73(3):529-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204575. Epub 2014 Jan 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401994>
 83. Pincus T, O'Dell JR, Kremer JM. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med.* 1999;131:768–74.
 84. Josef S. Smolen et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Available from: <http://ard.bmj.com/content/early/2013/10/23/annrheumdis-2013-204573.full>
 85. Navarro-Millán I, Singh JA, Curtis JR. Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor. *Clin Ther.* 2012 Apr;34(4):788-802.e3. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.02.014. Epub 2012 Mar 22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805022/>
 86. Jasvinder A Singh , Saba Beg and Maria Angeles Lopez-Olivo. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Online Publication Date: July 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD008331.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008331.pub2/full>
 87. Maria Angeles Lopez-Olivo ,MatxalenAmezagaUrruela , Lynda McGahan , Eduardo N Pollono and Maria E Suarez-Almazor. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Online Publication Date: January 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD007356.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007356.pub2/full>
 88. Barbara BTB Blumenauer , Maria Judd , George A Wells et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Online Publication Date: July 2002. DOI: 10.1002/14651858.CD003785. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003785/full>
 89. Jasvinder A Singh , Robin Christensen , George A Wells et al. Biologics for rheumatoid arthritis : an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Online Publication Date: October 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007848.pub2/full>
 90. Yoo DH, Racewicz A, Bzeicki J, Yatsyshyn R, Arteaga ET, Baranauskaite A, Abud-Mendoza C., Navarra S , Kadinov V., Sariego IG, Hong SS, Lee SY

- and Park W. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis research & therapy*, 2016, 18(1):82-94. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ppmc/articles/PMC4818886/pdf/13075_2016_Article_981.pdf
91. Takeuchi T, Yamanaka H, Nanaka Y, Sakurai T, Saito K, Ohtsubo Y, Lee SJ and Nambu Y. Evaluation of the pharmacokinetic equivalence and 54-week efficacy and safety of CT-P 13 and innovator infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*, 2015, 25(6/*AstraZeneca*). 817. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4732515/>
 92. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715
 93. Brumenauer B., Judd M., Cranney A. et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. (Cochrane Review) . The Cochrane library, 2004.- P.2.
 94. Alonso-Ruiz A., Ignacio Pijoan J. Ansuategui E. et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis : a systemic review and metaanalysis of efficacy and safety // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2008. – Vol. 9. – P.52.
 95. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis [published correction appears in *N Engl J Med* 2001;344:24,76]. *N Engl J Med*. 2000;343:1586–93.
 96. Anne Lethaby , Maria Angeles Lopez-Olivo , Lara J Maxwell , Amanda Burls , Peter Tugwell and George A Wells. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Online Publication Date: May 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD004525.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004525.pub2/full>
 97. Federico Navarro-Sarabia , Rafael Ariza-Ariza , Blanca Hernandez-Cruz and Isidro Villanueva. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Online Publication Date: July 2005. DOI: 10.1002/14651858.CD005113.pub2. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005113.pub2/full>
 98. Jasvinder A Singh ,Shahzad Noorbalooci and Gurkirpal Singh. Golimumab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Online Online Publication Date: January 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD008341. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008341/full>
 99. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-ното, 2017.

100. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н., Трофимов Е.А. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения. СПб.:Медфорум, 2017.
101. Клиническая ревматология: руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. М.: Е-noto, 2021.
102. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибиторы янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы // Научно-практическая ревматология. 2019. Т. 57. № 1. С. 8–16.
103. Charles-Schoeman C., Burmester G., Nash P. et al. Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 7. P. 1293–1301
104. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. NatRev Drug Discov. 2017;16(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
105. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. Drugs. 2017;77(5):521-46. doi: 10.1007/s40265-017-0701-9
106. Gadina M, Johnson C, Schwartz D, et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. J Leukoc Biol. 2018;104(3):499-514
107. . Choy E.H. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity // Rheumatology (Oxford). 2019. Vol. 58. № 6. P. 953–962
108. Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A. et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases // Nat. Rev. DrugDiscov. 2017. Vol. 16. № 12. P. 843–862
109. Gadina M., Johnson C., Schwartz D. et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: the present and future of jakinibs // J. Leukoc. Biol. 2018. Vol. 104. № 3. P. 499–514.
110. Taylor P.C., Keystone E.C., van der Heijde D. et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376. № 7. P. 652–662.
111. Fleischmann R., Mysler E., Hall S. et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial // Lancet. 2017. Vol. 390. № 10093. P. 457–468.
112. Heidi A Zangi,¹ MwidimiNdosi, ² Jo Adams, ³ Lena Andersen EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis Downloaded from <http://ard.bmj.com/> on April 16, 2015 - Published by group.bmj.com
113. Durez P., Malghem J., NzeuseuToukap A. et al. Treatment of early rheumatoid arthritis. A randomized magnetic resonance imaging study

- comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with inliximab , and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolon // *Arthr. Rheum.* – 2007. – Vol. 56.- P. 3919-3927.
114. Combe B., Dougados M., Goupille P. et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis (RA): a multiparameter , prospective study // *Arthr. Rheum.*- 2001.- Vol. 44. – P.1736-1743.
 115. Bas S., Genevay S., Meyer O. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* – 2003. – Vol.42 .- P. 677-680.
 116. Forslind K., Ahlmen M., Eberhardt K. et al.; BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP)// *Ann. Rheum. Dis* -2004 . – Vol. 63. –P.1090-1095.
 117. Raza K., Breese M., Nightingale P. et al. Prediktive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis // *J. Rheumatol.*- 2005.- Vol.32 – P.231-238.
 118. Ronnelid J., Wick M.C., Lampa J. et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein /peptide antibodies (anti-CCP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis:anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression // *Ann. Rheum.Dis.*- 2005.- Vol.64. – P.1744-1749.
 119. De Rycke L., Peene I., Hoffman I.E. et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations // *Ann. Rheum. Dis.*- 2004. – Vol.63. –P. 1587-1593.
 120. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of early rheumatoid arthritis. SIGN No. 48, December 2000. Accessed online July 19, 2005, at: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/48/index.html>.
 121. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:290–7.
 122. Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker JJ. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD003688
 123. Egan M, Brosseau L, Farmer M, Ouimet MA, Rees S, Wells G, et al. Splints/orthoses in the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD004018
 124. 2019 update of EULAR recommendations for Vaccination in Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatics *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First : August 14, 2019. doi: 10.1136/annrheumdis-2019 to 215,882
 125. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractoryrheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2016;374(13):1243–1252.

126. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo oradalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(7):652–662.