

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов¹.

МКБ-10: **M05** Серопозитивный ревматоидный артрит; **M06** Другие ревматоидные артриты; **M05.0** Синдром Фелти; **M05.1** Ревматоидная болезнь лёгких; **M05.2** Ревматоидный васкулит; **M05.3** Ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем; **M06.0** Серонегативный ревматоидный артрит; **M06.1** Болезнь Стилла у взрослых; **M06.9** Ревматоидный артрит неуточнённый.

Аббревиатуры: анти-ЦЦП — АТ к циклическому цитруллинированному пептиду; АЛТ — аланин аминотрансфераза; АСТ — аспартат аминотрансфераза.

Эпидемиология. Распространённость РА среди взрослого населения составляет 0,5–2% (у женщин 65 лет около 5%). Соотношение женщин к мужчинам — 2–3:1. Поражаются все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста. Пик начала заболевания 30–55 лет².

Профилактика. Этиология РА неизвестна, поэтому первичная профилактика не проводится.

Скрининг не проводится. Предварительные результаты свидетельствуют о выявлении иммунологических нарушений (увеличение титров РФ, анти-ЦЦП и СРБ) за несколько месяцев или лет до появления клинических симптомов РА³.

РАБОЧАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА (1979)

- Клинико-анатомические формы: ревматоидный моно-, олиго- и полиартрит, РА с системными появлениями, отдельные синдромы.
- Серопозитивный и серонегативный по РФ варианты заболевания.

- Степени активности (от 0 до 3).
- Функциональные классы: I — полная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки без ограничения, II — адекватная сохранность выполнения нормальной ежедневной нагрузки (несмотря на определённые трудности), III — ограниченная возможность выполнения нормальной ежедневной нагрузки, IV — полная потеря возможности выполнения нормальной ежедневной нагрузки.
- Рентгенологические стадии РА: I — околосуставной остеопороз; IIa — стадия I + сужение суставных щелей; IIb — стадия IIa + немногочисленные костные эрозии (до 5); III — стадия IIb + множественные (более 5) костные эрозии, подвывихи в суставах; IV — стадия III + костный анкилоз.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА^{4–8}

ВАРИАНТЫ НАЧАЛА

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

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

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

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

Острый моноартрит крупных суставов, напоминающий септический или микрокристаллический артрит.

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

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

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

Острый полиартрит у пожилых: множественные поражения мелких и крупных суставов, выраженные боли, диффузный отёк и ограничение подвижности. Получил название «RS3PE-синдром» (Remitting Seronegative symmetric synovitis with Pitting Edema — ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с «подушкообразным» отёком). *Генерализованная миалгия*: скованность, депрессия, двухсторонний синдром запястного канала, похудание (обычно развивается в пожилом возрасте и напоминает ревматическую полимиалгию); характерные клинические признаки РА развиваются позднее.

ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ

По характеру прогрессирования деструкции суставов и внесуставных (системных) проявлений течение РА вариативно:

- Длительная спонтанная клиническая ремиссия (<10%).
- Интермиттирующее течение (15–30%): периодически возникающая полная или частичная ремиссия (спонтанная или

индуцированная лечением), сменяющаяся обострением с вовлечением в процесс ранее не поражённых суставов.

- Прогрессирующее течение (60–75%): нарастание деструкции суставов, поражение новых суставов, развитие внесуставных (системных) проявлений.
- Быстропрогрессирующее течение (10–20%): постоянно высокая активность заболевания, тяжёлые внесуставные (системные) проявления.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ

Наиболее характерные проявления в дебюте заболевания:

- Боль (при пальпации и движении) и припухлость (связана с выпотом в полость сустава) поражённых суставов.
- Ослабление силы сжатия кисти.
- Утренняя скованность в суставах (длительность зависит от выраженности синовита).
- Ревматоидные узелки (редко).

Наиболее характерные проявления в развёрнутой и финальной стадиях заболевания:

- *Кисти*: ульнарная девиация пястно-фаланговых суставов, обычно развивающаяся через 1–5 лет от начала болезни; поражение пальцев кистей по типу «бутоны» (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, латеральная девиация, деформация большого пальца.
- *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.

- *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).

ВНЕСУСТАВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Иногда могут превалировать в клинической картине.

- *Конституциональные симптомы*: генерализованная слабость, недомогание, похудание (вплоть до кахексии), субфебрильная лихорадка.
- *Сердечно-сосудистая система*: перикардит, васкулит, гранулематозное поражение клапанов сердца (очень редко), раннее развитие атеросклероза.
- *Лёгкие*: плеврит, интерстициальное заболевание лёгких, облитерирующий бронхиолит, ревматоидные узелки в лёгких (синдром Каплана).
- *Кожа*: ревматоидные узелки, утолщение и гипотрофия кожи; дигитальный артерит (редко с развитием гангрены пальцев), микроинфаркты в области ногтевого ложа, сетчатое ливедо.
- *Нервная система*: компрессионная нейропатия, симметричная сенсорно-моторная нейропатия, множественный мононеврит (васкулит), шейный миелит.
- *Мышцы*: генерализованная амиотрофия.
- *Глаза*: сухой кератоконъюнктивит, эписклерит, склерит, склеромалиция, периферическая язвенная кератопатия.
- *Почки*: амилоидоз, васкулит, нефрит (редко).
- *Система крови*: анемия, тромбоцитоз, нейтропения.

ОСОБЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

- **Синдром Фелти** — симптомокомплекс, включающий нейтропению, спленомегалию, гепатомегалию, тяжёлое поражение суставов, внесуставные проявления (васкулит, нейропатия, лёгочный фиброз, синдром Шёгрена), гиперпигментацию кожи нижних конечностей и высокий риск инфекционных осложнений.

- **Болезнь Стилла взрослых** — заболевание, характеризующееся рецидивирующей фебрильной лихорадкой, артритом и макулопапулёзной сыпью, высокой лабораторной активностью, серонегативность по РФ.

РЕКОМЕНДУЕМОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

В СТАЦИОНАРЕ^{9-11, 238С}

КЛИНИЧЕСКОЕ

- Оценка субъективных симптомов: выраженность и длительность утренней скованности, длительность общего недомогания, выраженность ограничения подвижности в суставах.
- Обследование суставов: суставной счёт, функциональный статус или качество жизни (опросник HAQ, анкета SF-36, см. Приложение), общая оценка состояния здоровья пациента по мнению врача (100 мм визуальная аналоговая шкала — ВАШ, см. Приложение); общая оценка состояния здоровья по мнению пациента (ВАШ).
- Оценка внесуставных проявлений.

ЛАБОРАТОРНОЕ

- СОЭ, СРБ, РФ, анти-ЦЦП (по мере необходимости) • Электролиты (натрий, калий) • Общий анализ мочи • Биохимические исследования: печёночные ферменты, креатинин, общий белок • Маркёры ВИЧ, вирусов гепатитов В и С • Исследование синовиальной жидкости • Анализ кала на скрытую кровь.

Цели лабораторного обследования

- подтверждение диагноза • исключение других заболеваний • оценки активности заболевания • оценка прогноза • оценка эффективности терапии • выявление осложнений (как самого заболевания, так и побочных эффектов проводимой терапии).

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ

Общий анализ крови

- Лейкоцитоз/тромбоцитоз/эозинофилия — тяжёлое течение РА с внесуставными (системными) проявлениями;

сочетаются с высокими титрами РФ; могут быть связаны с лечением ГК.

- Нейтропения — исключить синдром Фелти.
- Анемия ($Hb < 130$ г/л у мужчин и 120 г/л у женщин) — активность заболевания; исключить желудочное или кишечное кровотечение.
- Увеличение СОЭ и СРБ — дифференциальная диагностика РА от невоспалительных заболеваний суставов; оценка активности воспаления, эффективности терапии; прогнозирование риска прогрессирования деструкции суставов.

Биохимическое исследование

- Снижение альбумина коррелирует с тяжестью заболевания.
- Увеличение креатинина часто связано с нефротоксичностью НПВП и БПВП.
- Увеличение уровня печёночных ферментов — активность заболевания; гепатотоксичность НПВП и БПВП; поражение печени, связанное с носительством вирусов гепатита В и С.
- Гипергликемия — глюкокортикоидная терапия.
- Дислипидемия — глюкокортикоидная терапия; активность воспаления (снижение концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности, увеличение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности).

Иммунологическое исследование

- Увеличение титров РФ выявляется у 70–90% больных; низкая «чувствительность» и «специфичность» в ранней стадии РА (50%) и у лиц пожилого возраста; высокие титры в дебюте заболевания коррелируют с тяжестью, прогрессированием деструкции суставов и развитием системных проявлений; динамика титров не всегда отражает эффективность терапии.
- Увеличение титров анти-ЦЦП — более «специфичный» маркёр РА, чем РФ; увеличение титров РФ и анти-ЦЦП позволяет диагностировать РА с более высокой «чувствительностью» и «специфичностью», чем увеличение титров

только РФ или только анти-ЦЦП; дифференциальная диагностика РА на ранней стадии с другими заболеваниями, протекающими с полиартритом (первичный синдром Шёгрена, СКВ, инфекция вирусами гепатита В и С и др.); прогнозирование риска деструкции суставов у пациентов с ранним РА.

- Увеличение титров АНФ у 30–40% больных, обычно при тяжёлом течении РА.
- Увеличение концентрации иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), компонентов комплемента, циркулирующих иммунных комплексов неспецифично; рутинное исследование не рекомендуется.

Иммуногенетическое исследование. HLA-DR4 (аллель DRB1*0401) — маркёр более тяжёлого течения РА и неблагоприятного прогноза.

Вирусологическое исследование. Маркёры вируса гепатита В, С и ВИЧ — избегать назначения гепатотоксичных ЛС.

Исследование синовиальной жидкости имеет вспомогательное значение: дифференциальная диагностика РА с другими заболеваниями суставов. Снижение вязкости; рыхлый муциновый сгусток; лейкоцитоз (более 6×10^9 /л); нейтрофилёз (25–90%).

Плевральная жидкость

- Воспалительный тип — белок > 3 г/л (экссудат), глюкоза < 5 ммоль/л, лактатдегидрогеназа > 1000 ЕД/мл, pH 7,0; титры РФ $> 1:320$, комплемент снижен; цитоз — клетки 5000 мм^3 , лимфоциты (нейтрофилы, эозинофилы).
- Дифференциальная диагностика с другими заболеваниями лёгких и плевры.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рентгенологическое исследование суставов¹¹

- Подтверждение диагноза РА, стадии и оценки прогрессирования деструкции суставов кистей и стоп.
- Характерные для РА изменения в других суставах (по крайней мере, на ранних стадиях болезни) не наблюдаются.

Магнитно-резонансная томография (МРТ)¹²

- Более чувствительный (чем рентгенография) метод выявления поражения суставов в дебюте РА.

- Ранняя диагностика остеонекроза.

Допплеровская ультрасонография^{12,13}

более чувствительный (чем рентгенография) метод выявления поражения суставов в дебюте РА.

Компьютерная томография с высоким разрешением: диагностика поражения лёгких.

Эхокардиография: диагностика ревматоидного перикардита, миокардита и связанного с ИБС поражения сердца.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия**Диагностика остеопороза при наличии факторов риска^{Б14,15}**

1. Возраст (женщины >50 лет, мужчины >60 лет).
2. Активность заболевания (стойкое увеличение СРБ >20 мг/л или СОЭ >20 мм/ч).
3. Функциональный статус (счёт Штейн-брокера >3 или счёт HAQ >1,25).
4. Масса тела <60 кг.
5. Приём ГК.

Чувствительность (3 из 5 критериев) для диагностики остеопороза при РА составляет у женщин — 76%, у мужчин — 83%, а специфичность — 54% и 50% соответственно.

ДИАГНОСТИКА

Для постановки диагноза РА используют критерии Американской коллегии ревматологов 1987 г.^{С16}.

1. Утренняя скованность — скованность по утрам в области суставов или околоуставных тканей, сохраняющаяся не менее 1 ч.
2. Артрит 3 или более суставов — припухание или выпот, установленный врачом по крайней мере в 3 суставах. Возможно поражение 14 суставов (с 2 сторон): пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, суставов запястья, локтевых, голеностопных.

3. Артрит суставов кистей — припухлость по крайней мере одной из следующих групп суставов: запястья, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых.

4. Симметричный артрит — сходное, однако без абсолютной симметрии, двустороннее поражение суставов (пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, плюснефаланговых).

5. Ревматоидные узелки — подкожные узелки (установленные врачом), локализующиеся преимущественно на выступающих участках тела, разгибательных поверхностях или в околоуставных областях.

6. РФ — обнаружение повышенных титров в сыворотке крови любым стандартизованным методом.

7. Рентгенологические изменения, типичные для РА: эрозии или околоуставной остеопороз, локализующиеся в суставах кистей и стоп и наиболее выраженные в клинически поражённых суставах.

Диагноз РА ставят при наличии не менее 4 из 7 критериев, при этом критерии с первого по четвёртый должны сохраняться по крайней мере в течение 6 нед. При «достоверном» РА «чувствительность» критериев 91–94%, специфичность — 89%. При «раннем» РА (<12 нед) специфичность критериев высокая (78–87%), но «чувствительность» (26–47%) низкая¹⁷.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

В дебюте РА поражение суставов (и некоторые другие клинические проявления) сходно с поражением суставов при других ревматических и неревматических заболеваниях^{18,19}.

Остеоартроз. Незначительная припухлость мягких тканей, вовлечение дистальных межфаланговых суставов, отсутствие выраженной утренней скованности, увеличение выраженности боли к концу дня.

Системная красная волчанка. Симметричное поражение мелких суставов ки-

стей, лучезапястных и коленных суставов. Артрит недеформирующий (за исключением артрита Жаку); может быть отёк мягких тканей; но внутрисуставной выпот минимален; высокие титры АНФ (однако 30% больных РА имеют АНФ), редко — низкие титры РФ; на рентгенограммах — отсутствие костных эрозий.

Подагра. Диагноз устанавливают на основании выявления кристаллов в синовиальной жидкости или тофусах с характерным отрицательным двойным лучепреломлением при поляризационной микроскопии. При хронической форме может быть симметричное поражение мелких суставов кистей и стоп с наличием тофусов; возможны субкортикальные эрозии на рентгенограммах.

Псориатический артрит. Моноартрит, асимметричный олигоартрит, симметричный полиартрит, мутилирующий артрит, поражения осевого скелета. Частое поражение дистальных межфаланговых суставов, веретенообразная припухлость пальцев, характерные для псориаза изменения кожи и ногтей.

Анкилозирующий спондилит. Асимметричный моно-, олигоартрит крупных суставов (тазобедренные, коленные, плечевые), позвоночного столба, крестцово-подвздошных сочленений; возможно вовлечение периферических суставов; экспрессия HLA-B27.

Реактивный артрит. Артрит олигоартикулярный и асимметричный, с преимущественным поражением нижних конечностей, экспрессия HLA-B27. Вызывается инфицированием различными микроорганизмами (*Chlamydia*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia* и др.); синдром Рейтера: уретрит, конъюнктивит и артрит; наличие болей в пяточных областях с развитием энтезитов, кератодермии на ладонях и подошвах и циркулярного баланита.

Бактериальный эндокардит. Поражение крупных суставов; лихорадка с лейкоцитозом; сердечные шумы; обязательна культура крови у всех пациентов с лихорадкой и полиартритом.

Ревматическая лихорадка. Мигрирующий олигоартрит с преимущественным поражением крупных суставов, кардит, подкожные узелки, хорея, кольцевидная эритема, лихорадка. Специфические (в отношении стрептококков) серологические реакции.

Септический артрит. Обычно моноартикулярный, но может быть и олигоартикулярный; с преимущественным поражением крупных суставов; может быть мигрирующим. Культура крови, аспирация жидкости из полости сустава с исследованием клеточного состава, окраской по Граму и культуральным исследованием; больные РА также могут иметь септический артрит.

Вирусные артриты. Характерна утренняя скованность с симметричным поражением суставов кистей и лучезапястных суставов, может выявляться РФ, вирусная экзантема. В большинстве случаев спонтанно проходит в течение 4–6 нед (за исключением артрита, связанного с парвовирусной инфекцией).

Системная склеродермия. Феномен Рейно и уплотнение кожи; редко может выявляться артрит, обычно артралгии; ограничение объёма движений, связанное с прикреплением кожи к подлежащей фасции.

Идиопатические воспалительные миопатии. Артрит с выраженным синовитом обнаруживается редко. Воспаление мышц, характеризующееся проксимальной мышечной слабостью, повышением уровня КФК и альдолазы, артралгиями и миалгиями, патологическими изменениями на электромиограмме.

Смешанное заболевание соединительной ткани. В 60–70% случаев артрит (может быть деформирующим и эрозивным). Характерные особенности СКВ, системной склеродермии и миозита; характерны АТ к рибонуклеопротину.

Болезнь Лайма. На ранних стадиях — мигрирующая эритема и сердечно-сосудистая патология, на поздних — интермиттирующий моно- или олигоартрит (у 15% больных может быть хроническим

и эрозивным), энцефалопатия и нейропатия; 5% здоровых людей имеют позитивные реакции на лайм-боррелиоз.

Ревматическая полимиалгия. Диффузная боль и утренняя скованность в осевых суставах и проксимальных группах мышц; припухлость суставов выявляется реже; выраженная СОЭ; редко возникает в возрасте моложе 50 лет. Выраженный ответ на глюкокортикоидную терапию; в 10–15% сочетается с гигантоклеточным артериитом.

Болезнь Бехчета. Дифференциальный диагноз со склеритом при РА.

Амилоидоз. Периартикулярное отложение амилоида; может быть выпот в полость сустава. Окрашивание аспирированной суставной жидкости Конго красным.

Гемохроматоз. Увеличение костных структур 2-го и 3-го пястно-фаланговых суставов; повышение уровня железа и ферритина в сыворотке со снижением трансферринсвязывающей способности; на рентгенограммах может выявляться хондрокальциноз. Диагностируется с помощью биопсии печени.

Саркоидоз. Хроническое гранулематозное заболевание, в 10–15% сопровождающееся хроническим симметричным полиартритом.

Гипертрофическая остеоартропатия. Олигоартрит коленных, голеностопных и лучезапястных суставов; периостальное новообразование кости; глубокая и ноющая боль. «Барабанные палочки», связь с лёгочным заболеванием, боль в конечностях при определённом положении.

Мультицентрический ретикулоэритематоз. Дерматоартрит, околоногтевые папулы, болезненный деструктивный полиартрит. Характерные изменения при биопсии поражённого участка кожи.

Семейная средиземноморская лихорадка. Рецидивирующие атаки острого синовита (моно- или олигоарткулярного) крупных суставов, ассоциированные с лихорадкой, плевритом и перитонитом.

Рецидивирующий полихондрит. Распространённое прогрессирующее воспа-

ление и деструкция хрящевой и соединительной ткани; мигрирующий асимметричный и незрозивный артрит мелких и крупных суставов; воспаление и деформация хряща ушной раковины.

Фибромиалгия. Распространённая мышечно-скелетная боль и скованность, парестезии, непродуктивный сон, усталость, множественные симметричные «триггерные» точки (для диагноза достаточно наличие 11 из 18); лабораторные исследования и исследование суставов — без патологии.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТАЦИИ РЕВМАТОЛОГА^{20С}

Клинические и лабораторные проявления, при выявлении которых следует направить пациента на консультацию к ревматологу для уточнения диагноза:

- наличие 3 и более припухших суставов;
- поражение пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставов (положительный тест поперечного «сжатия»);
- утренняя скованность в течение более 30 мин;
- иммунологические нарушения (напримр, увеличение титров РФ).

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ^{С21–23}

- Уточнение диагноза и оценка прогноза.
- Подбор БПВП в начале и на всем протяжении болезни.
- Обострение заболевания.
- Развитие интеркуррентной инфекции, септического артрита или других тяжёлых осложнений болезни или лекарственной терапии.
- Хирургическое лечение.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели терапии¹⁰ • уменьшение выраженности симптомов артрита и внесуставных проявлений • предотвращение деструкции, нарушений функции и деформации суставов • сохранение (улучшение) качества жизни • достиже-

ние ремиссии • увеличение продолжительности жизни (до популяционного уровня).

Общие рекомендации

- Междисциплинарный подход, основанный на использовании нефармакологических и фармакологических методов, привлечение специалистов других медицинских специальностей (ортопеда, физиотерапевты, кардиологи, невропатологи, психологи и др.)^{B24}.
- Лечение пациентов с РА должно проводиться ревматологами ♦ функциональное состояние пациентов, находящихся под наблюдением у ревматологов, лучше, чем у не наблюдающихся ревматологами^{B25–28} ♦ применение современных методов фармакотерапии РА требует специальных знаний ♦ информирование пациентов о характере заболевания, побочных эффектах применяемых ЛС ♦ при появлении соответствующих симптомов немедленно прекратить приём ЛС и обратиться к врачу.
- Избегать факторов, которые потенциально могут провоцировать обострение болезни (интеркуррентные инфекции, стресс и др.).
- Отказ от курения и приёма алкоголя ♦ курение может играть роль в развитии и прогрессировании РА ♦ выявлена ассоциация между количеством выкуриваемых сигарет и позитивностью по РФ, эрозивными изменениями в суставах и появлением ревматоидных узелков, а также поражением лёгких (у мужчин)^{B29–30}.
- Поддержание идеальной массы тела.
- Сбалансированная диета, включающая продукты с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот (рыбий жир, оливковое масло и др.), фрукты, овощи^{C31–32} ♦ потенциально подавляет воспаление ♦ снижение риска кардиоваскулярных осложнений.
- Обучение пациентов (изменение стереотипа двигательной активности и др.)^{B33, 34}.
- Лечебная физкультура (1–2 раза в неделю)^{B35–40}.

- Физиотерапия: тепловые или холодные процедуры, ультразвук, лазеротерапия (при умеренной активности РА)^{B41–47}.
- Ортопедическое пособие (профилактика и коррекция типичных деформаций суставов и нестабильности шейного отдела позвоночника, шины для запястья, корсет для шеи, стельки, ортопедическая обувь)^{B48}.
- Санаторно-курортное лечение показано только больным с минимальной активностью РА или в стадии ремиссии.
- На протяжении болезни необходимы активная профилактика и лечение сопутствующих заболеваний.
- Немедикаментозные методы оказывают умеренное и кратковременное анальгетическое действие^{A49}; влияние на прогноз заболевания неизвестно.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения РА используются следующие группы ЛС • ненаркотические анальгетические ЛС: НПВП • «простые» анальгетики • ГК • базисные противовоспалительные препараты — БПВП (синтетические, биологические).

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Для уменьшения боли в суставах всем пациентам назначают НПВП ♦ НПВП оказывают хороший симптоматический (анальгетический) эффект^{A63–65} ♦ НПВП не влияют на прогрессирование деструкции суставов^{A63–65}.
- Лечение РА основано на применении БПВП^{A49–50}.
- Лечение РА с использованием БПВП следует начинать как можно раньше, желательно в пределах 3 мес от момента появления симптомов болезни^{B10, 50–52} ♦ раннее начало лечения БПВП способствует улучшению функции и замедлению прогрессирования деструкции суставов^{B53} ♦ «позднее» назначение БПВП (через 3–6 мес от начала болезни) ассоциируется со снижением эффективности монотерапии БПВП^{B54} ♦ чем больше длительность

болезни, тем ниже эффективность БПВП^{A55}.

- Эффективность терапии следует оценивать стандартизованными методами (см. Приложение).

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ^{63–65,68}

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- НПВП более эффективны, чем парацетамол^{A66}.
- Лечение НПВП должно проводиться в сочетании с активной терапией БПВП.
- Частота развития ремиссии на фоне монотерапии НПВП очень низка (2,3%)⁶⁷.
- В общей популяции больных РА НПВП в эквивалентных дозах достоверно не различаются по эффективности, но отличаются по частоте побочных эффектов^{A67} ♦ поскольку эффективность НПВП у отдельных пациентов может существенно варьировать, необходим индивидуальный подбор наиболее эффективного НПВП у каждого пациента ♦ подбор эффективной дозы НПВП проводится в течение 14 дней.
- Не следует превышать рекомендуемую дозу НПВП и ингибиторов ЦОГ-2: обычно это приводит к увеличению токсичности, но не эффективности лечения.
- Рекомендуется начинать лечение с назначения наиболее безопасных НПВП (короткий $T_{1/2}$, отсутствие кумуляции) и в минимально эффективной дозе.
- Не следует принимать одновременно 2 и более различных НПВП (за исключением низких доз аспирина).
- Ингибиторы (селективные) ЦОГ-2 не уступают в эффективности стандартным (неселективным) НПВП^{A69–71}.
- При выборе НПВП необходимо принимать во внимание следующие факторы ♦ безопасность (наличие и характер факторов риска побочных эффектов)
 - ♦ наличие сопутствующих заболеваний
 - ♦ характер взаимодействия с другими

ЛС, принимаемыми пациентом ♦ стоимость.

- Все НПВП (а также селективные ингибиторы ЦОГ-2) чаще вызывают побочные эффекты со стороны ЖКТ^{A72–73}, почек и сердечно-сосудистой системы, чем плацебо^{A74–80}.
 - ♦ Селективные ингибиторы ЦОГ-2 реже вызывают поражение ЖКТ, чем стандартные НПВП^{A69–71}.
 - ♦ При наличии в анамнезе тяжёлого поражения ЖКТ необходимо проведение противоязвенной терапии с использованием ингибиторов протонной помпы (омепразол) или мизопростол^{B82}.
 - ♦ Хотя увеличение риска развития тромбозов на фоне лечения ингибиторами ЦОГ-2 (за исключением рофекоксиба) не доказано⁸⁰, до окончательного решения вопроса об их кардиоваскулярной безопасности необходимо предпринять следующие шаги:
 - ♦ детально информировать врачей и пациентов о потенциальных кардиоваскулярных побочных эффектах всех препаратов, обладающих характеристиками ингибиторов ЦОГ-2;
 - ♦ назначать их с особой осторожностью у пациентов, имеющих риск кардиоваскулярных осложнений;
 - ♦ проводить тщательное мониторирование кардиоваскулярных осложнений (особенно артериальной гипертензии) на протяжении всего времени приёма препаратов;
 - ♦ не превышать рекомендуемые дозы.
- При парентеральном и ректальном путях введения НПВП уменьшают выраженность симптоматических гастроэнтерологических побочных эффектов, но не снижают риск развития тяжёлых осложнений (перфорация, кровотечение)^{C81}.
- У пациентов с факторами риска НПВП-гастропатии лечение следует начинать с ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикам, целекоксиб, нимесулид)^{B70}.

Таблица 1. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими НПВП⁹

Базовое исследование	В процессе лечения
Общий анализ крови, креатинин, АСТ, АЛТ	Общий анализ крови 1 раз в год. Печёночные пробы, креатинин (по мере необходимости)
При наличии факторов риска гастроэнтерологических побочных эффектов: обследование на наличие инфекции <i>H. pylori</i> , гастроскопия	«Чёрный» стул, диспепсия, тошнота/рвота, боли в животе, отёки, затруднение дыхания

Примечание. При лечении диклофенаком концентрации аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы следует определять через 8 нед после начала лечения. При совмещённом приёме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) сывороточный креатинин необходимо определять каждые 3 нед.

К факторам риска развития НПВП-гастропатии относят следующие^{А82}:

- ♦ возраст старше 65 лет ♦ тяжелое поражение ЖКТ в анамнезе (язвы, кровотечение, перфорации) ♦ сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистая патология и др.)
- ♦ приём высоких доз НПВП ♦ сочетанный приём нескольких НПВП (включая низкие дозы аспирина)
- ♦ приём ГК и антикоагулянтов
- ♦ инфекция *Helicobacter pylori*.
- Не следует назначать цекококсиб пациентам с аллергией к сульфаниламидам, ко-тримаксозолу в анамнезе.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Основные положения

- ГК более эффективны, чем НПВП^{А83}, и в некоторых случаях замедляют прогрессирование деструкции суставов^{В84–92}.
- Соотношение эффективности/стоимость ГК лучше, чем у НПВП^{В92}.
- При отсутствии особых показаний доза ГК не должна превышать 10 мг/сут (в пересчёте на преднизолон).
- ГК следует применять только в комбинации с БПВП^{В90}.
- Большинство побочных эффектов ГК является неизбежным следствием глюкокортикоидной терапии ♦ чаще развиваются при длительном приёме высо-

ких доз ГК ♦ некоторые побочные эффекты развиваются реже, чем при лечении НПВП и БПВП (например, тяжёлое поражение ЖКТ) ♦ возможны профилактика и лечение некоторых побочных эффектов (например, глюкокортикоидного остеопороза)^{93–95}.

Показания для назначения низких доз ГК

- Подавление воспаления суставов до начала действия БПВП.
- Подавление воспаления суставов при обострении заболевания или развития осложнений терапии БПВП.
- Неэффективность НПВП и БПВП.
- Противопоказания к назначению НПВП (например, у лиц пожилого возраста с «язвенным» анамнезом и/или нарушением функции почек).
- Достижение ремиссии при некоторых вариантах РА (например, при серонегативном РА у лиц пожилого возраста, напоминающем ревматическую полимиалгию).

При ревматоидном артрите глюкокортикоиды должен назначать только врач-ревматолог!

Пульс-терапия ГК • применяется у пациентов с тяжёлыми системными проявлениями РА • иногда позволяет достигнуть быстрого (в течение 24 ч), но кратковременного подавления активно-

Таблица 2. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими глюкокортикоиды⁹

Побочные эффекты, требующие наблюдения	Обследования до назначения терапии	Наблюдение в динамике	Лабораторное обследование
Артериальная гипертензия, гипергликемия	АД, денситометрия у больных с высоким риском остеопороза	АД каждый визит, полиурия, полидипсия, отёки, одышка, нарушения зрения, ожирение	Определение глюкозы в моче и липидов в сыворотке 1 раз в год

сти воспаления суставов^{B96, 97} • поскольку положительное влияние пульс-терапии ГК на прогрессирование деструкции суставов и прогноз не доказано, применение (без особых показаний) не рекомендуется.

Локальная (внутрисуставная) терапия

- **Основные положения**⁹⁸ ♦ применяется для подавления артрита в начале болезни или обострений синовита в одном или нескольких суставах, улучшения функции суставов ♦ приводит только к временному улучшению ♦ влияние на прогрессирование деструкции суставов не доказано.
- **Рекомендации** ♦ повторные инъекции в один и тот же сустав не чаще 3 раз в год ♦ использовать стерильные материалы и инструменты ♦ промывать сустав перед введением ЛС^{C99} ♦ исключить нагрузку на сустав в течение 24 ч после инъекции^{C100}.

БАЗИСНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Основные положения

- Терапия БПВП должна проводиться всем без исключения пациентам с достоверным РА^{A10, 20}.
- Терапия БПВП уменьшает боль в суставах, улучшает функциональную активность и замедляет прогрессирование деструкции суставов^{A49, 101–112}.
- Эффективная терапия БПВП снижает общую стоимость медицинского обслуживания пациентов с РА.

- Длительность лечения БПВП не ограничена, даже несмотря на снижение активности заболевания и достижение ремиссии^{B113} (возможно снижение дозы БПВП, если при этом не наступает обострения).
- **Динамическое наблюдение за эффективностью и побочными эффектами лечения БПВП осуществляет врач-ревматолог** и (в виде исключения) врач общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога.

Ограничения

- Эффективность и токсичность БПВП трудно прогнозировать.
- Длительные ремиссии редки, при прекращении лечения обычно наступает обострение.
- На фоне лечения БПВП деструкция суставов может прогрессировать, несмотря на снижение клинической активности заболевания и даже развитие клинической ремиссии^{114–116}.
- БПВП вызывают побочные реакции^{117–119}, что диктует необходимость тщательного мониторинга в процессе лечения; некоторые побочные реакции (потенциально смертельные) требуют немедленного прерывания лечения⁸².
- Женщинам детородного возраста, принимающим БПВП, необходима контрацепция.

Метотрексат^{120–122}

- Препарат выбора («золотой стандарт») при «серопозитивном» активном РА^{A105, B125–137}.

Таблица 3. Общая характеристика БПВП

Препараты	Эф- фект, мес	Доза	Основные побочные эффекты
Метотрексат	1–2	7,5–25 мг/нед внутрь дробно (максимально 25 мг/нед); + фолиевая кислота 1–5 мг/сут	Инфекции, желудочно-кишечные (тошнота, рвота, язвы слизистых оболочек полости рта, анорексия, диспепсия), алоpecia, гематологические (цитопения)
Гидроксихлорохин	2–6	400 мг/сут (6 мг/кг/сут) внутрь в 2 приёма после еды	Ретинопатия
Сульфасалазин	1–2	0,5 г/сут внутрь с постепенным увеличением до 2–3 г/сут в 2 приёма после еды	Желудочно-кишечные (тошнота, рвота, диспепсия, боли в животе, диарея); головокружение, головные боли, слабость, раздражительность; нарушение функции печени; лейкопения
Препараты золота	3–6	Вначале пробная доза 10 мг в/м, поддерживающая доза 25–50 мг/нед до суммарной дозы 1000 мг; затем 50 мг в 2–4 нед	Кожная сыпь, язвенный стоматит, протеинурия
Азатиоприн	2–3	50–100 мг/сут внутрь; максимально 2,5 мг/кг/сут	Миелосупрессия, редко поражение печени, лихорадка, поражение ЖКТ, инфекции (герпес и др.), развитие опухолей
Пеницилламин	3–6	250–500 мг/сут внутрь в 2 приёма с постепенным увеличением до 750–1000 мг/сут	Сыпь, кожный зуд, протеинурия, гематурия, цитопения, гиперчувствительный пневмонит, волчаночно-подобный синдром, миопатия, миастения
Циклофосфамид	2–3	50–100 мг/сут внутрь; максимально 2,5 мг/кг/сут	Тошнота, аменорея, миелосупрессия, геморрагический цистит, риск инфекции и опухолей
Циклоспорин	1–2	<5,0 мг/кг/сут	Повышение АД, отёки, нефропатия, головные боли, тремор, гирсутизм, инфекции, тошнота/рвота, диарея, диспепсия, гиперплазия дёсен
Инфликсимаб	Иногда после первого введения	Разовая доза 3 мг/кг, затем повторно в той же дозе через 2 и 6 нед, затем каждые 8 нед	Инфузионные реакции, инфекции

Таблица 4. Лабораторные и клинические нарушения, диктующие необходимость немедленного прекращения лечения противоревматическими препаратами

Нарушение	Препарат
Лейкоциты $<4,0 \times 10^9/\text{л}$	Все БПВП
Нейтрофилы $<2,0 \times 10^9/\text{л}$	Все БПВП
Тромбоциты $<150 \times 10^9/\text{л}$	Все БПВП
Протеинурия $>+1$	Препараты золота, пеницилламин
Гематурия $>+1$	Препараты золота, пеницилламин
2-кратное увеличение АСТ и АЛТ или ЩФ	Азатиоприн, циклоспорин, метотрексат, сульфасалазин
Сыпь и язвы в полости рта	Азатиоприн, метотрексат, пеницилламин, соли золота, сульфасалазин
Необъяснимое снижение уровня альбумина	Метотрексат
Внезапное появление кашля и одышки	Метотрексат
Увеличение креатинина на 30% от исходного	Циклоспорин
Повышение уровня калия	Циклоспорин
Значительное увеличение уровня липидов	Циклоспорин, лефлуномид
Кожный зуд	Циклоспорин
Реакция гиперчувствительности: поражение кожи, гепатит, пневмонит, агранулоцитоз, апластическая анемия	Сульфасалазин
«Сульфасалазиновый» синдром: лихорадка, сыпь, нарушение функции печени	Сульфасалазин
Кожная сыпь, напоминающая пузырчатку	Пеницилламин

- По сравнению с другими БПВП обладает наилучшим соотношением эффективности/токсичность^{A121}.
- Прерывание лечения чаще связано с токсичностью ЛС, чем с отсутствием эффекта.
- Основной препарат при проведении комбинированной терапии БПВП^{C123}.
- Лечение метотрексатом (по сравнению с лечением другими БПВП) ассоциируется со снижением риска летальности, в том числе кардиоваскулярной^{C123,124}.

Рекомендации по применению

- Метотрексат назначают 1 раз в неделю (перорально или парентерально); более частый приём может привести к развитию острых и хронических токсических реакций.

- Дробный приём с 12-часовым интервалом (в утренние и вечерние часы).
- В случае отсутствия эффекта при пероральном приёме (или при развитии токсических реакций со стороны ЖКТ) перейти на парентеральное введение (в/м или п/к)¹³⁹. ♦ Отсутствие эффекта при пероральном приёме метотрексата может быть связано с низкой абсорбцией в ЖКТ.
- Начальная доза метотрексата 7,5 мг/нед, а у лиц пожилого возраста и с нарушением функции почек 5 мг/нед. ♦ Не назначать пациентам с почечной недостаточностью ♦ Не назначать пациентам с тяжёлым поражением лёгких.
- Эффективность и токсичность оценивают примерно через 4 нед; при нормальной переносимости дозу метотрексата

Таблица 5. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими метотрексат⁹

Обследования до назначения терапии	В динамике
Рентгенография грудной клетки	Повторить при развитии кашля и одышки
Общий анализ крови	Каждую неделю до достижения стабильной дозы, затем каждый месяц
Печёночные ферменты (АСТ и АЛТ)	Каждую неделю до достижения стабильной дозы, затем каждые 4 нед
Мочевина и креатинин	Каждые 6–12 мес

сата увеличивают на 2,5–5 мг в неделю.

- Клиническая эффективность метотрексата имеет зависимость от дозы в диапазоне от 7,5 до 25 мг/нед. Приём в дозе более 25–30 мг/нед нецелесообразен (нарастание эффекта не доказано)¹⁴⁰.
- Для уменьшения выраженности побочных эффектов при необходимости рекомендуется ♦ использовать НПВП короткого действия ♦ избегать назначения ацетилсалициловой кислоты (и по возможности — диклофенака) ♦ в день приёма метотрексата заменять НПВП на ГК в низких дозах ♦ принимать метотрексат в вечернее время ♦ уменьшить дозу НПВП до и/или после приёма метотрексата ♦ перейти на приём другого НПВП ♦ перейти на парентеральное введение метотрексата ♦ назначить противорвотные средства ♦ принимать фолиевую кислоту в дозе 5–10 мг/нед после приёма метотрексата (приём фолиевой кислоты снижает риск развития гастроэнтерологичес-

ких и печёночных побочных эффектов и цитопении^{A141–143} ♦ исключить приём алкоголя (увеличивает токсичность метотрексата), веществ и пищевых продуктов, содержащих кофеин (снижает эффективность метотрексата) ♦ исключить приём ЛС с антифолатной активностью (в первую очередь ко-тримоксазола).

- При передозировке метотрексата (или развитии острых гематологических побочных эффектов) рекомендуется приём фолининовой кислоты (15 мг каждые 6 ч), 2–8 доз в зависимости от дозы метотрексата.

Производные 4-аминохинолина¹²⁰

- Уступают по клинической эффективности другим БПВП^{A105, B152}.
- Не замедляют прогрессирование деструкции суставов^{B152}.
- Положительно влияют на липидный профиль¹⁴⁴.
- Хлорохин чаще приводит к побочным эффектам, чем гидроксихлорохин.

Таблица 6. Рекомендации по приёму 4-аминохинолинов

Масса тела (кг)	Дозы
57–61	1-й день (воскресенье) — 200 мг; в остальные дни по 400 мг в день
53–56	2 дня (воскресенье, четверг) 200 мг, в остальные дни по 400 мг в день
49–52	3 дня (воскресенье, среда, пятница) 200 мг, в остальные дни по 400 мг в день
44–48	3 дня (воскресенье, среда, пятница) 400 мг, в остальные дни по 200 мг в день
40–43	2 дня (четверг, воскресенье) 400 мг, в остальные дни по 200 мг в день

Примечание. Снизить дозу при заболеваниях печени и почек.

- Потенциальные показания для применения ♦ ранняя стадия, низкая активность, отсутствие факторов риска неблагоприятного прогноза ♦ недифференцированный полиартрит при невозможности исключить дебют системного заболевания соединительной ткани.
 - Рекомендации по применению¹⁴⁵
 - ♦ Не превышать суточную дозу: гидроксихлорохин 400 мг (6,5 мг/кг), хлорохин 200 мг (4 мг/кг).
 - Проводить офтальмологический контроль до назначения производных аминохинолина и каждые 3 мес в процессе лечения ♦ расспрос пациента о зрительных расстройствах ♦ исследование глазного дна (пигментация) ♦ исследование полей зрения.
 - Не назначать больным с неконтролируемой артериальной гипертензией и диабетической ретинопатией.
 - Не применять одновременно с ЛС, имеющими сродство к меланину (фенотиазины, рифампицин).
 - Объяснять пациенту необходимость самоконтроля нарушений зрения.
 - Рекомендовать ношение защитных очков в солнечную погоду (вне зависимости от сезона).
- Сульфасалазин**^{120, 146}
- По эффективности не уступает другим БПВП^{A106, B148–158, 163}.
 - Важный компонент комбинированной терапии (в первую очередь с метотрексатом и лефлуномидом).

- Можно использовать у пациентов, которым противопоказано лечение метотрексатом.
- Побочные эффекты при правильном мониторинге хорошо контролируются ♦ наиболее часто побочные реакции развиваются в первые 2–3 мес лечения ♦ развитие цитопении (и даже агранулоцитоза) может наблюдаться в любой период болезни (необходим гематологический контроль на всём протяжении лечения).
- Рекомендации по применению¹²⁰. Обычно используемая доза у взрослых 2 г (1,5–3 г, 40 мг/кг/день) по 1 г 2 раза в день с едой ♦ 1-я неделя — 500 мг ♦ 2-я неделя — 1000 мг ♦ 3-я неделя — 1500 мг ♦ 4-я неделя — 2000 мг.
- При появлении болей в горле, язв во рту, лихорадки, выраженной слабости, кровоточивости, кожного зуда пациенты должны немедленно самостоятельно отменить препарат.

Лефлуномид¹²⁰

- По эффективности не уступает сульфасалазину и метотрексату^{A107, 157}.
- Превосходит метотрексат и сульфасалазин по влиянию на качество жизни пациентов^{B157}.
- Частота побочных эффектов ниже, чем у других БПВП^{C159}.

Основное показание для назначения: недостаточная эффективность или плохая переносимость метотрексата.

Таблица 7. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими сульфасалазин⁹

Обследования до назначения терапии	В динамике
Общий анализ крови	Каждые 2 нед до достижения стабильной дозы, затем каждые 6 нед
Печёночные ферменты (АСТ и АЛТ)	Каждые 6 нед
Мочевина и креатинин	Каждые 3 мес
АНФ	При подозрении на развитие лекарственной волчанки
Протокол десенсилизации у пациентов с потенциальной гиперчувствительностью к препарату ¹⁴⁸	Стартовая доза составляет 50 мг, с постепенным её удвоением в течение 4–7 дней

Таблица 8. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими лефлуномид

Обследования до назначения терапии	В динамике
Общий анализ крови	Каждые 2 нед в течение 24 нед, затем каждые 8 нед
Печёночные ферменты (АСТ и АЛТ)	Каждые 8 нед
Мочевина и креатинин	Каждые 8 нед
АД	Каждые 8 нед

Рекомендации по применению

- По 100 мг/сут в течение 3 дней («насыщающая» доза), затем по 20 мг/сут.
- При использовании «насыщающей» дозы нарастает риск прерывания лечения из-за развития побочных эффектов; требуется тщательный мониторинг побочных реакций.
- В настоящее время большинство экспертов рекомендуют начинать лечение лефлуномидом в дозе, начиная с 20 мг/сут (или даже 10 мг/сут); медленное нарастание клинического эффекта рекомендуется компенсировать интенсификацией сопутствующей терапии (например, низкими дозами ГК).

Препараты золота для парентерального приёма¹²⁰

- Не уступают по эффективности метотрексату и сульфасалазину^{148, 151, 161–173}.
- Более токсичны, чем большинство БПВП ♦ побочные эффекты могут развиваться в любой период терапии и даже после завершения лечения ♦ необходим тщательный мониторинг.

Препараты «второго ряда»: рекомендуется использовать только при неэффективности и противопоказаниях для назначения метотрексата, лефлуномида и сульфасалазина.

- **Рекомендации по применению.** Лечение начинают с пробной дозы 10 мг в 1-ю неделю, во 2-ю — 20 мг, в 3-ю — 50 мг. Эта доза вводится 1 раз в неделю в течение 8–12 мес до явной клинико-лабораторной стабилизации или ремиссии, после чего вдвое уменьшают дозу или удлиняют интервалы между инъекциями. При хорошей эффективности и переносимости лечение продолжают годами (3–5 лет) 1 раз в месяц.

Циклоспорин¹²⁰

- Рекомендуется применять при неэффективности других БПВП^{10, 108}. В то же время для циклоспорина характерны: высокая частота побочных эффектов и высокая частота нежелательных лекарственных взаимодействий.

Азатиоприн, Д-пеницилламин, циклофосфамид, хлорамбуцил¹²⁰

- Применяются редко (в первую очередь из-за побочных эффектов и отсутствия достоверных данных о влиянии на прогрессирование поражения суставов)^{110, 111}.
- Потенциальное показание: неэффективность других БПВП (в первую очередь метотрексата, лефлуномида и ин-

Таблица 9. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими парентеральные препараты золота⁹

Обследования до назначения терапии	В динамике
Общий анализ крови	Перед каждой инъекцией
Общий анализ мочи	Перед каждой инъекцией
Исключить наличие сыпи/язвочек во рту	Перед каждой инъекцией

Таблица 10. Рекомендации по динамическому наблюдению за пациентами, получающими циклоспорин

Обследования до назначения терапии	В динамике
АД	Каждые 2 нед до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в месяц
Концентрация креатинина и мочевины	Каждые 2 нед до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в месяц
Общий анализ крови	1 раз в месяц до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в 3 месяца
АСТ/АЛТ	1 раз в месяц до достижения стабильной дозы, далее 1 раз в 3 месяца
Липидный профиль	1 раз в 6 месяцев

фликсимаба) или противопоказания к их назначению^{С10}.

Инфликсимаб^{А174, 175}

- Применяется в комбинации с метотрексатом при его недостаточной эффективности¹¹², реже с другими БПВП.
- Эффективен у пациентов с недостаточным «ответом» на метотрексат при раннем и позднем РА^{А176–183}.
- Эффект развивается быстрее, чем на фоне лечения другими БПВП.
- Более эффективен, чем пульс-терапия метилпреднизолоном^{В184}.
- Относительно безопасен у носителей вируса гепатита С¹⁸⁵.
- Побочные эффекты, требующие прерывания лечения, возникают реже, чем на фоне лечения другими БПВП¹⁸⁶.

Показания и противопоказания для применения инфликсимаба^{175, 187}

Показания

- ♦ Отсутствие эффекта («неприемлемо высокая активность болезни») на фоне лечения метотрексатом в максимальной эффективной и переносимой дозе (до 20 мг/нед) в течение 3 мес или другими БПВП ♦ 5 и более припухших суставов ♦ увеличение СОЭ более 30 мм/ч или СРБ более 20 мг/л.
- ♦ Соответствует DAS >3,2 ♦ Неэффективность других БПВП (при наличии противопоказаний для назначения метотрексата) ♦ Необходимость снижения дозы ГК.

- ♦ При наличии противопоказаний к назначению стандартных БПВП инфликсимаб можно использовать в качестве первого БПВП.

Противопоказания

- ♦ Отсутствие лечения одним или более БПВП (в первую очередь метотрексатом) в полной терапевтической дозе.
- ♦ Купирование обострений.
- ♦ Тяжелые инфекционные заболевания (сепсис, септический артрит, пиелонефрит, остеомиелит, туберкулёзная и грибковая инфекции, ВИЧ, гепатиты В и С и др.), злокачественные новообразования.
- ♦ Беременность и лактация.

Рекомендации по оценке эффективности терапии инфликсимабом

- ♦ Снижение на 20% и более числа припухших суставов.
- ♦ Снижение на 20% и более лабораторных показателей (СОЭ, СРБ).
 - ♦ Это соответствует снижению DAS до 1,2 или DAS на 3,2.
- ♦ Отсутствие положительной динамики вышеперечисленных показателей через 12 нед лечения свидетельствует о неэффективности терапии.

Рекомендации по применению¹⁷⁴

- Лечение проводится под контролем врача-ревматолога, имеющего опыт диагностики и лечения РА.
- Внутривенные инфузии в дозе 3 мг/кг, продолжительность инфузии — 2 ч.

- Через 2 и 6 нед после первого введения назначаются дополнительные инфузии по 3 мг/кг каждая, затем введения повторяют каждые 8 нед.
- При неэффективности увеличить вводимую дозу препарата или сократить промежутки времени между инъекциями.
- Необходимо наблюдение пациентов не менее 1–2 ч после инъекции для выявления посттрансфузионных побочных эффектов (должно быть доступно реанимационное оборудование).
- Повторное назначение инфликсимаба через 2–4 года после предшествующей инъекции может привести к развитию реакций гиперчувствительности замедленного типа.
- Степень риска при назначении повторных инъекций через временной интервал от 15 нед до 2 лет неизвестна, поэтому повторные инъекции через 15 нед и более не рекомендуются.

Профилактика туберкулёзной инфекции^{C174}

- Диссеминация туберкулёзной инфекции — потенциально наиболее тяжёлое осложнение терапии инфликсимабом.
- Предварительный скрининг пациентов в отношении выявления туберкулёзной инфекции позволяет снизить риск её развития на фоне лечения инфликсимабом.
- У всех пациентов до начала лечения инфликсимабом и уже получающих лечение этим ЛС следует провести кожную туберкулиновую пробу (реакцию Манту) и рентгенологическое исследование лёгких.
- На фоне лечения инфликсимабом возможны «ложноотрицательные» результаты туберкулиновой пробы. Рекомендуются тщательное клиническое наблюдение и динамическое рентгенологическое исследование лёгких.
- При наличии отрицательной кожной пробы исследование следует повторить через неделю (у 10–15% пациентов возможно обнаружение положительных результатов). При отрицательном результате повторной пробы возможно назначение инфликсимаба.

- При положительной кожной пробе (реакция >0,5 см) следует провести рентгенологическое исследование лёгких. При отсутствии рентгенологических изменений рекомендуется провести лечение изониазидом (300 мг) и витамином B₆ в течение 9 мес. Через 1 мес возможно назначение инфликсимаба.
- При положительной кожной пробе и наличии типичных признаков туберкулёза или кальцифицированных лимфатических узлов средостения (комплекс Гона) до назначения инфликсимаба необходимо провести не менее чем 3-месячную терапию изониазидом и витамином B₆. При назначении изониазида у пациентов старше 50 лет необходимо динамическое исследование печёночных ферментов.

Профилактика

сердечной недостаточности^{C188}

- При отсутствии клинических признаков сердечной недостаточности эхокардиография для выявления нарушения функции миокарда не требуется.
- При наличии компенсированной сердечной недостаточности (классы I и II по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации — NYHA) следует провести эхокардиографию:
 - ♦ при нормальной фракции выброса (>50%) назначить лечение на фоне тщательного мониторинга
 - ♦ не использовать высокие дозы (>3 мг/кг).
- При развитии сердечной недостаточности терапию следует прервать и не возобновлять.

Иммуноглобулин

- Данные, свидетельствующие об эффективности иммуноглобулина внутривенно, отсутствуют^{189–192}.
- Рутинное использование не рекомендуется.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БПВП

Применяют 3 основных варианта комбинированной терапии^{193–194}.

- Начинать лечение с монотерапии с последующим назначением одного или нескольких БПВП (в течение 8–12 нед)

при сохранении активности процесса (*step-up*).

- Начинать лечение с комбинированной терапии с последующим переводом на монотерапию (через 3–12 мес) при подавлении активности процесса (*step-down*).
- Проведение комбинированной терапии в течение всего периода болезни.

Преимущества комбинированной терапии над монотерапией или определённой стратегии комбинированной терапии не доказаны.

- Имеются данные о более высокой эффективности комбинированной терапии — метотрексат и циклоспорин^{B195,207,209–210}, метотрексат и лефлуномид^{204B}, метотрексат и инфликсимаб^{A183}, «тройная» терапия метотрексатом, сульфасалазином с или без гидроксид-хлорохина^{B198–201,203,205–206} — по сравнению с монотерапией.
- По данным других авторов, комбинированная терапия метотрексатом и сульфасалазином^{196,197,208} или метотрексатом и циклоспорином²⁰² обладает сходной эффективностью, но более высокой токсичностью по сравнению с монотерапией метотрексатом.
- На ранних стадиях РА комбинированная терапия (в качестве одного из её компонентов обязательно применяется метотрексат) эффективнее монотерапии любым БПВП^{B198–201}, но чаще развиваются побочные эффекты.
- Необходим более тщательный мониторинг токсических реакций, чем при проведении монотерапии.
- Считают, что у пациентов с тяжёлым течением РА лечение следует начинать с комбинированной терапии, а у пациентов с умеренной активностью — с монотерапии с последующим переводом на комбинированную терапию при недостаточной эффективности лечения¹⁹³.

Наиболее перспективным методом комбинированной терапии на любой стадии РА является комбинация «метотрексат—инфликсимаб».

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ И КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ^{C211–212}

- Избегать приёма НПВП, особенно во II и III триместрах беременности.
- Исключить приём БПВП.
- Можно продолжить лечение ГК в минимально эффективных дозах.

АНЕМИИ

- Анемия, как правило бессимптомная.
- Специфическое лечение не разработано.

Рекомендации по лечению пациентов с анемией

- Анемия вследствие хронического воспаления — интенсифицировать терапию БПВП, назначить ГК (0,5–1 мг/кг в день).
- Макроцитарная — витамин В₁₂ и фолиевая кислота.
- Железодефицитная — препараты железа.
- Гемолитическая — ГК (60 мг/сут); при неэффективности в течение 2 нед — азатиоприн 50–150 мг/сут.
- Гемотрансфузии рекомендуются за исключением очень тяжёлой анемии, ассоциирующейся с риском кардиоваскулярных осложнений.
- Эффективность эритропоэтина не доказана. Его рекомендуют применять перед хирургическими операциями.

СИНДРОМ ФЕЛТИ²¹³

Контролируемых исследований не проводилось.

- Основные ЛС — соли золота парентерально, при неэффективности — метотрексат; тактика применения такая же, как и при других формах РА.
- Монотерапия ГК (>30 мг/сут) приводит только к временной коррекции гранулоцитопении, которая рецидивирует после снижения дозы ГК.
- У пациентов с агранулоцитозом показано применение пульс-терапии ГК по обычной схеме.
- Имеются данные о быстрой нормализации уровня гранулоцитов на фоне применения гранулоцитарно-макро-

фагального или (гранулоцитарного) колониестимулирующих факторов. Однако их введение может привести к тяжёлым побочным эффектами и обострению РА.

Критерии эффективности терапии синдрома Фелти

«Полный» ответ

- Увеличение числа гранулоцитов до $2,0 \times 10^9/\text{л}$ и улучшение 2 из следующих параметров:
 - ♦ Снижение частоты инфекционных осложнений (по крайней мере на 50%).
 - ♦ Снижение частоты кожных язв (по крайней мере на 50%).
 - ♦ Снижение частоты приступов лихорадки (по крайней мере на 50%).
- Увеличение числа гранулоцитов до $1,0 - 2,0 \times 10^9/\text{л}$ и улучшение 2 из следующих параметров:
 - ♦ Снижение частоты инфекционных осложнений на 25%.
 - ♦ Снижение частоты кожных язв (по крайней мере на 25%).
 - ♦ Снижение частоты приступов лихорадки (по крайней мере на 25%).

ЛЕЧЕНИЕ ВНЕСУСТАВНЫХ (СИСТЕМНЫХ) ПРОЯВЛЕНИЙ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Контролируемых исследований не проводилось.

Рекомендации по лечению экстраартикулярных проявлений РА^{С214}:

- **Перикардит или плеврит** — ГК (1 мг/кг) + БПВП.
- **Интерстициальное заболевание лёгких** — ГК (1–1,5 мг/кг) + циклоспорин А или циклофосфамид; избегать назначения метотрексата.
- **Изолированный дигитальный артериит** — симптоматическая сосудистая терапия.
- **Системный ревматоидный васкулит** — интермиттирующая пульс-терапия циклофосфамидом (5 мг/кг/сут) и метилпреднизолоном (1 г/сут) каждые 2 нед в течение 6 нед, с последующим удлинением интервала между введениями; поддерживающая терапия — азатио-

прин; при наличии криоглобулинемии и тяжёлых проявлений васкулита целесообразно проведение плазмафереза.

- **Кожный васкулит** — метотрексат или азатиоприн.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

По современным стандартам лечение РА должно основываться на следующих основных принципах^{С215}:

1. Основная цель — достижение полной (или хотя бы частичной) ремиссии.

2. Для достижения этой цели:

- лечение БПВП должно начинаться как можно раньше;
- лечение должно быть максимально активным с изменением (при необходимости) схемы лечения в течение 2–6 мес^{С216};
- при выборе терапии необходимо учитывать:
 - ♦ факторы риска неблагоприятного прогноза, к которым относятся высокие титры РФ^{С217–218, 220–224, 226–227}, увеличение СОЭ и СРБ^{С218, 223, 225}, быстрое развитие деструкции в суставах^{С217–219, 222–223, 225–226};
 - ♦ продолжительность периода между появлением симптомов и началом терапии БПВП: если он более 6 мес, терапия должна быть более активной^{С214};
- при наличии факторов риска средством выбора является метотрексат (начальная доза 7,5 мг/нед) с быстрым (в течение примерно 3 мес) увеличением дозы до 20–25 мг/нед;
- эффективность терапии следует оценивать с использованием стандартизованных клинических и рентгенологических критериев (см. Приложение).

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА В СТАДИИ НЕОБРАТИМЫХ СТРУКТУРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ (END-STAGE) СУСТАВОВ

Цели терапии • уменьшение боли • предохранение развития необратимых изменений в непоражённых суставах • поддержание функции суставов.

Таблица 11. Рекомендации по выбору терапии ревматоидного артрита в зависимости от активности (вариантов) болезни

Низкая активность (лёгкий): DAS <2,4 Клинико-лабораторная характеристика: артралгии припухлость/болезненность менее 5 суставов отсутствие внесуставных проявлений отсутствие (или низкие титры) РФ отсутствие анти-ЦЦП нормальный или умеренно повышенный уровень СОЭ и СРБ отсутствие эрозий в мелких суставах кистей и стоп	Стандартные НПВП (при отсутствии факторов риска) Ингибиторы ЦОГ-2 (при наличии факторов риска) Гидроксихлорохин или сульфасалазин (при более выраженных признаках активности) Внутрисуставное введение ГК (при необходимости)
Умеренная активность (умеренно тяжёлый): DAS 2,4–3,7 Клинико-лабораторная характеристика: артрит 6–20 суставов отсутствие внесуставных проявлений умеренные титры РФ умеренное увеличение СОЭ и СРБ остеопения, умеренное сужение суставных щелей и небольшие единичные эрозии в мелких суставах кистей и стоп	НПВП в полных противовоспалительных дозах Метотрексат Лефлуномид (при противопоказаниях к применению метотрексата) Гидроксихлорохин + сульфасалазин При неэффективности: заменить НПВП внутрисуставное введение ГК системное назначение ГК
Высокая активность (тяжёлый): DAS >3,7 Клинико-лабораторная характеристика: артрит более 20 суставов быстрое нарушение функции суставов стойкое увеличение СОЭ и СРБ высокие титры РФ внесуставные проявления	НПВП Метотрексат Комбинированная терапия: метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин, метотрексат + циклоспорин А, метотрексат + инфликсимаб

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Показания к экстренной или неотложной операции • Сдавление нерва вследствие синовита или тендосиновита • Угрожающий или совершившийся разрыв сухожилия • Атлантоосевой подвывих, сопровождающийся неврологической симптоматикой • Деформации, затрудняющие выполнение простейших повседневных действий • Тяжёлые анкилозы или дислокации нижней челюсти • Наличие бурситов, нарушающих работо-

способность больного, а также ревматических узелков, имеющих тенденцию к изъязвлению.

Относительные показания к операции

• Резистентные к лекарственной терапии синовиты, тендосиновиты или бурситы
• Выраженный болевой синдром
• Значительное ограничение движений в суставе
• Тяжёлая деформация суставов.

Основные виды оперативного лечения:

протезирование суставов, синовэктомия, артродез.

Рекомендации по периоперационному ведению пациентов²²⁸

- **Ацетилсалициловая кислота** (риск кровотечений) — отменить за 7–10 дней до операции.
- **Неселективные НПВП** (риск кровотечений) — отменить за 1–4 дня (в зависимости от $T_{1/2}$ ЛС).
- **Ингибиторы ЦОГ-2** можно не отменять (риск кровотечения отсутствует).
- **Глюкокортикоиды** (риск недостаточности коры надпочечников) ♦ Небольшая хирургическая операция: 25 мг гидрокортизона или 5 мг метилпреднизолона в/в в день операции ♦ Средняя хирургическая операция: 50–75 мг гидрокортизона или 10–15 мг метилпреднизолона в/в в день операции; быстрая отмена в течение 1–2 дней до обычной дозы ♦ Большая хирургическая операция: 100–150 мг гидрокортизона или 20–30 мг метилпреднизолона в/в в день процедуры; быстрая отмена в течение 1–2 дней до обычной дозы ♦ Критическое состояние: 50 мг гидрокортизона в/в каждые 6 ч.
- **Метотрексат**. Отменить при наличии следующих факторов ♦ пожилой возраст ♦ почечная недостаточность ♦ неконтролируемый сахарный диабет ♦ тяжёлое поражение печени и лёгких ♦ приём ГК >10 мг/сут. Продолжить приём в прежней дозе через 2 нед после операции.
- **Лефлуномид** отменить за 2 нед до операции, возобновить приём через 3 дня после операции.
- **Сульфасалазин и азатиоприн** отменить за 1 день до операции, возобновить приём через 3 дня после операции.
- **Гидроксихлорохин** можно не отменять.
- **Инфликсимаб** можно не отменять или отменить за неделю до операции и возобновить приём через 1–2 нед после операции.

ПРОГНОЗ

- Ожидаемая продолжительность жизни у больных РА ниже на 3 года у женщин и на 7 лет у мужчин^{235–236}.

- Через 20 лет от начала болезни 60–90% пациентов теряют трудоспособность (ФН III), а треть становятся полными инвалидами (ФН IV) (ФН — функциональное нарушение).
- Прогноз длительности жизни при тяжёлом течении (артрит более 30 суставов) РА столь же неблагоприятен, как и при лимфогранулематозе, инсулинзависимом сахарном диабете, сосудистом поражении коронарных артерий и инсульте²³⁷.
- Особенно неблагоприятен прогноз при ревматоидном васкулите: 3–5-летняя выживаемость больных колеблется от 28 до 40%, несмотря на применение интенсивной терапии.
- Увеличение смертности связано с нарастанием частоты сопутствующих заболеваний ♦ инфекции ♦ поражение сердечно-сосудистой системы ♦ лимфомы ♦ переломы на фоне остеопороза ♦ желудочные кровотечения (индуцированы лекарственной терапией).
- Одной из причин снижения продолжительности жизни у больных РА является субклинически текущий васкулит, создающий предпосылки для раннего развития атеросклеротического поражения сосудов.
- Ведущей причиной снижения продолжительности жизни у больных РА являются кардиоваскулярные осложнения, связанные с ранним ускоренным атеросклеротическим поражением сосудов^{А239–243}.

**ПРИЛОЖЕНИЕ К ГЛАВЕ
«РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ»****ОЦЕНКА
АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ
И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ****ИНДЕКС DAS**

Индекс DAS объединяет отдельные параметры (4 или 3) в суммарный индекс, позволяющий многократно оценивать активность РА и может быть использован для контроля активности РА в повседневной практике^{113, 231}.

Компоненты индекса DAS включают:

- ♦ суставной индекс Ричи (СИР),
- ♦ счёт припухших суставов из 44 суставов,
- ♦ скорость оседания эритроцитов (СОЭ),
- ♦ общую оценку состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

ИНДЕКС DAS28

Компоненты индекса DAS28 включают:

- ♦ счёт болезненных суставов (ЧБС) из 28 возможных (ЧБС28),
- ♦ счёт припухших суставов (ЧПС) из 28 возможных (ЧПС28),
- ♦ скорость оседания эритроцитов (СОЭ),
- ♦ общую оценку состояния здоровья по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

• **Индекс Ричи** характеризует болезненность суставов при пальпации по следующей шкале: 0 — нет боли, 1 — пациент говорит о том, что пальпация болезненна, 2 — пациент морщится, 3 — пациент отдёргивает руку или отстраняется от исследователя. Индекс Ричи включает оценку 53 суставов, максимально возможное его значение составляет 78 баллов, так как некоторые суставы объединяются в группы.

• При определении количества припухших суставов оценивается 44 сустава: 0 — нет припухлости, 1 — есть припухлость (видимая или пальпируемая), максимальное значение — 44 балла.

• Общая оценка своего состояния пациентом производится по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Вопрос может быть сформулирован

Таблица 12. Оценка суставов при определении DAS

Суставы	Болезненность (68 суставов)	Индекс Ричи (53 сустава)	Индекс 28 суставов (болезненность и припухлость)
Височно-нижнечелюстные	2	1 пункт	-
Грудино-ключичные	2	1 пункт	-
Акромиально-ключичные	2	1 пункт	-
Плечевые	2	2	2
Локтевые	2	2	2
Лучезапястные	2	2	2
Пястно-фаланговые	10	1 пункт	10
Проксимальные межфаланговые	10	1 пункт	10
Дистальные межфаланговые	8	-	-
Тазобедренные	2	2	-
Коленные	2	2	2
Голеностопные	2	2	-
Таранно-пяточные	2	2	-
Межплюсневые	6	6	-
Плюснефаланговые	10	2	-
Шейный отдел позвоночника	1	1	-
Поясничный отдел позвоночника	1	-	-
Крестцово-подвздошные сочленения	2	-	-

примерно следующим образом: «Насколько сильно ухудшает Ваше состояние РА?». Важно, чтобы пациент отметил, насколько сильно его повседневная жизнь ограничена РА.

• **Индекс DAS можно рассчитывать:**

- ♦ с использованием или без использования общей оценки состояния здоровья;
- ♦ индекс DAS28 аналогичен индексу DAS, но включает упрощённый счёт из 28 суставов;
- ♦ индекс DAS можно рассчитывать, используя СРБ вместо СОЭ.

ПОРЯДОК ВЫПОЛНЕНИЯ

- **Клиническая оценка** болезненных и припухших суставов, забор крови для определения СОЭ и СРБ.
- **Профессиональные навыки:** необходимо обучение для правильной оценки счёта болезненных и припухших суставов.
- **Время заполнения:** 5–8 мин для оценки счёта суставов. Следует учесть время ожидания результатов СОЭ в течение 1 ч.
- **Необходимое оборудование.** Лаборатория для определения СОЭ или СРБ. Для расчёта индекса DAS необходим программируемый калькулятор или компьютер либо компьютер с подключением к Интернету.

ВЫЧИСЛЕНИЯ

- Индекс Ричи может составлять от 0 до 78 баллов.
- Число припухших суставов от 0 до 44 (ЧПС44).
- СОЭ от 0 до 100.
- Общая оценка здоровья от 0 до 100.
- Счёт DAS может составлять от 0 до 10 баллов.
- Счёт DAS28 может составлять от 0 до 9,4 балла.

МЕТОД ВЫЧИСЛЕНИЯ

- Для вычисления DAS используют программируемый калькулятор или компьютер (www.das-score.nl).

Используются следующие формулы:

$DAS-4$ (4 параметра) = $0,53938 \times \sqrt{\text{СИР}} + 0,06465 \times (\text{ЧПС44}) + 0,330 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,224$;

$DAS28-4$ (4 параметра) = $0,56 \times \sqrt{\text{ЧБС28}} + 0,28 \times (\text{ЧПС28}) + 0,70 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0,014 \times \text{ОСЗ}$;

$DAS28-3$ (3 параметра) = $0,56 \times \sqrt{\text{ЧБС28}} + 0,28 \times (\text{ЧПС28}) + 0,70 \times \ln(\text{СОЭ}) + 1,08 + 0,16$.

Формула для вычисления $DAS28$ (исходя из $DAS:DAS28$) = $(1,072 \times DAS) + 0,94$,

где: $\sqrt{\text{ }}$ = корень квадратный; СИР — суставной индекс Ричи; ЧПН — число припухших суставов; ЧБС — число болезненных суставов; СОЭ — скорость оседания эритроцитов (мм/ч); $\ln$ — натуральный логарифм; ОСЗ — общее состояние здоровья или общая оценка активности заболевания по мнению пациента (100-мм визуальная аналоговая шкала — ВАШ).

- **Время для выполнения расчётов:** подсчет DAS занимает 1 мин.
- **Обучение для выполнения расчётов:** не требуется.
- **Обучение для интерпретации результатов:** не требуется.
- **Показатели нормы.** Разработаны референтные значения, которые также целесообразно использовать для интерпретации индекса активности у отдельных пациентов (см. ниже Интерпретация индекса).

• **Обоснованность**

- ♦ Индекс DAS включает в себя основной набор показателей, используемых для оценки эффективности болезнью-модифицирующих противовоспалительных ЛС. Из индекса DAS намеренно исключены показатели нетрудоспособности и костной деструкции.
- ♦ Поскольку для оценки активности РА не существует «золотого» стандарта, при разработке индекса DAS в качестве «внешнего» стандарта использовалось суждение врача о высокой или низкой активности заболевания.
- **Соотношение с другими индексами.** Из нескольких комбинированных ин-

дексов DAS лучше всего коррелировал с общей оценкой активности заболевания врачом и пациентом и с 12 другими методами оценки активности заболевания.

КОММЕНТАРИИ

- Индекс DAS можно использовать как метод контроля эффективности РА БПВП.
- Однако, хотя индекс DAS является полезным показателем во время принятия терапевтических решений о тактике ведения пациентов с РА, он не заменяет тщательного расспроса и осмотра пациента.
- Недостатком индекса DAS для использования в клинической практике является наличие анализа крови и определение количества болезненных и припухших суставов обученным медицинским работником. Самостоятельная оценка активности заболевания пациентом может быть менее трудоёмкой для врача, но полностью заменить DAS не может.

• Интерпретация индекса

- ♦ Активность заболевания расценивается как низкая ($DAS \leq 2,4$), умеренная ($2,4 > DAS \leq 3,7$) или высокая ($DAS > 3,7$).
- ♦ Индекс $DAS < 1,6$ соответствует состоянию ремиссии по критериям АРА (см. ниже).
- ♦ Активность заболевания расценивается как низкая ($DAS28 \leq 3,2$), умеренная ($3,2 > DAS28 \leq 5,1$) или высокая ($DAS28 > 5,1$).
- ♦ Индекс $DAS < 2,8$ соответствует состоянию ремиссии по критериям Американской ревматологической ассоциации (АРА).

КРИТЕРИИ УЛУЧШЕНИЯ АМЕРИКАНСКОЙ КОЛЛЕГИИ РЕВМАТОЛОГОВ (ACR)²²⁹

Счёт болезненных суставов*

Счёт припухших суставов*

По крайней мере 3 из:

общая оценка активности по мнению врача,

Таблица 13. Оценка эффективности лечения [критерии Европейской противоревматической лиги (DAS)]

Исходное значение DAS	Уменьшение DAS		
>1,2	>0,6<1,2	<0,6	
<2,4	Удовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный
2,4–3,7	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный
>3,7	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный

Таблица 14. Критерии Европейской противоревматической лиги (DAS28)

Исходное значение DAS	Уменьшение DAS		
>1,2	>0,6<1,2	<0,6	
<3,2	Удовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный
3,5–5,1	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный
>5,1	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный	Неудовлетворительный

50 ♦ Ревматология ♦ Ревматоидный артрит

общая оценка активности по мнению пациента**,
оценка боли в суставах пациентов,
счёт индекса нетрудоспособности (HAQ),
острофазовые показатели (СОЭ, СРБ).
ACR20, ACR50, ACR70 указывают на 20,
50 и 70% (соответственно) улучшение
перечисленных по крайней мере 5 из 7
показателей (улучшение первых двух
является обязательным).

Примечание.

*Выраженность синовита определяется путём подсчёта числа болезненных и числа болезненных и припухших суставов.

**Пациент оценивает активность по 10-см визуальной аналоговой шкале (ВАШ), крайними точками которой является «полное отсутствие активности» и «максимально возможная активность».

Таблица 15. Критерии ремиссии ревматоидного артрита^{232,234}

Критерии	ACR		DAS	
	Полная	Модифицированные	DAS ремиссия хороший ответ EULAR	DAS28
1. Недомогание отсутствует 2. Боли в суставах отсутствуют 3. Утренняя скованность <15 мин 4. Болезненные суставы=0 5. Припухшие суставы=0 6. СОЭ=норма 7. Мнение пациента	5 из 1–6 > 2 мес	4 из 2–7 мес	4–7 DAS < 1,6 = ремиссия EULAR хороший ответ = DAS < 2,4 с улучшением > 1,2 от исходного*	4–7 DAS < 2,8

Примечание. * DAS < 2,4 означает припухшие суставы = 1, болезненные суставы = 1, СОЭ 13 мм/ч; общее состояние ВАШ = 16.

Таблица 16. Периодичность обследования пациентов с ревматоидным артритом

Метод	Периодичность	Цель исследования
1	2	3
Общий осмотр	При каждом визите (не реже 1 раза в 3 мес)	Оценка эффективности и переносимости терапии
Клиническое исследование суставов с подсчётом индекса DAS	1 раз в 3 мес	Оценка эффективности терапии
Лабораторное исследование: общий анализ крови (СОЭ)	1 раз в 3 мес	Оценка эффективности терапии
биохимическое исследование	В зависимости от рекомендаций по мониторингу терапии	Оценка переносимости терапии

1	2	3
СРБ	1 раз в 3 мес	Оценка переносимости терапии
РФ	1 раз в 6 мес в течение первых 2 лет	Подтверждение диагноза РА
отрицательные результаты или низкие титры	1 раз в 2—5 лет	При достоверном серопозитивном РА определение РФ в динамике нецелесообразно
высокие титры		
Рентгенография:		Оценка прогрессирования и показаний к хирургическому лечению
кисти и стопы	1 раз в год	
другие суставы (при поражении соответствующих суставов)	1 раз в год	
Рентгенография грудной клетки	1 раз в год	Выявление патологии лёгких
Рентгеновская денситометрия (при наличии факторов риска остеопороза)	1 раз в год	Оценка эффективности антиостеопоретической терапии

Примечание. По динамике клинических симптомов: DAS или DAS28 (каждые 3 мес), опросник HAQ (каждые 6 мес); по данным рентгенографии: метод Sharp или Larsen (каждый год).

Таблица 17. Опросник состояния здоровья (HAQ)²³⁰

Можете ли Вы?	0*	1	2	3
Одевание и уход за собой				
1. Самостоятельно одеться, включая завязывание шнурков на обуви и застёгивание пуговиц?				
2. Вымыть голову?				
Вставание				
3. Встать с обычного стула без подлокотников?				
4. Лечь и подняться с кровати?				
Приём пищи				
5. Разрезать кусок мяса?				
6. Поднести ко рту наполненный стакан или чашку?				
7. Открыть новый пакет молока?				
Прогулки				
8. Гулять по улице по ровной поверхности?				
9. Подняться вверх на 5 ступенек?				
Гигиена				
10. Полностью вымыться и вытереться?				
11. Принять ванну?				
12. Сесть и встать с унитаза?				

Можете ли Вы?	0*	1	2	3
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? Сила кистей 15. Открыть дверь автомобиля? 16. Открыть банку с навинчивающейся крышкой, если она предварительно уже была распечатана? 17. Открывать и закрывать водопроводный кран? 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? HAQ				

* 0 — без затруднений; 1 — с некоторыми трудностями; 2 — с большими трудностями; 3 — не могу выполнить.

**АНКЕТА ОЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ (HAQ).
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ИНДЕКС (FDI)¹⁸³**

Ф.И.О.

Дата

В этом разделе мы стремимся узнать, как заболевание влияет на Ваши функциональные возможности в повседневной жизни. Вы можете расширить ответы до-

полнительными 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 (табл. 18).

Таблица 18.

Можете ли Вы?	0*	1	2	3
Одевание и уход за собой 1. Самостоятельно одеться, включая завязывание шнурков на обуви и застёгивание пуговиц? 2. Вымыть голову? Вставание 3. Встать с обычного стула без подлокотников? 4. Лечь и подняться с кровати? Приём пищи 5. Разрезать кусок мяса? 6. Поднести ко рту наполненный стакан или чашку? 7. Открыть новый пакет молока?				

Можете ли Вы?	0*	1	2	3
Прогулки 8. Гулять по улице по ровной поверхности? 9. Подняться вверх на 5 ступенек?				

* 0 — без затруднений; 1 — с некоторыми трудностями; 2 — с большими трудностями; 4 — не могу выполнить.

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

- ♦ Трость (палка).
- ♦ Волкер (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).
- ♦ Специальные приспособления (крючки для застёгивания пуговиц, для застёжки-«молнии», удлиненный рожек для обуви и т.п.).
- ♦ Костыли.
- ♦ Инвалидная коляска.

- ♦ Специальные или с утолщёнными ручками приспособления.
- ♦ Специальные или с возвышенным сиденьем стулья.
- ♦ Другое (укажите).

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

- ♦ Одевание и уход за собой.
- ♦ Приём 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 (табл. 19)

Таблица 19.

Можете ли Вы?	0*	1	2	3
Гигиена 10. Полностью вымыться и вытереться? 11. Принять ванну? 12. Сесть и встать с унитаза? 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? Сила кистей 15. Открыть дверь автомобиля? 16. Открыть банку с навинчивающейся крышкой, если она предварительно уже была распечатана? 17. Открывать и закрывать водопроводный кран? Прочие виды деятельности 18. Ходить по магазинам, выполнять другие поручения?				

Можете ли Вы?	0*	1	2	3
19. Садиться и выходить из машины?				
20. Выполнять работу по дому (например, пылесосить) или в саду, во дворе?				

* 0 — без затруднений; 1 — с некоторыми трудностями; 2 — с большими трудностями; 3 — не могу выполнить.

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

- ♦ Приподнятое сиденье для унитаза.
- ♦ Поручни для облегчения залезания/вылезания из ванны.
- ♦ Сиденье для принятия ванны.
- ♦ Захват для снятия крышек ранее распечатанных банок.
- ♦ Удлиняющие захваты для предметов.
- ♦ Удлиняющие приспособления в ванной комнате.
- ♦ Другое (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 _____ | _____ 1

Анкета оценки качества жизни SF-36

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на своё здоровье. Предоставленная информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками.

Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный Вами ответ так, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

1. В целом Вы оценили бы состояние Вашего здоровья как (*обведите одну цифру*):

Отличное	1
Очень хорошее	2
Хорошее	3
Посредственное	4
Плохое	5

2. Как бы Вы в целом оценили своё здоровье сейчас, по сравнению с тем, что было год назад (*обведите одну цифру*)?

Значительно лучше, чем год назад	1
Несколько лучше, чем год назад	2
Примерно такое же, как год назад	3
Несколько хуже, чем год назад	4
Гораздо хуже, чем год назад	5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени (*обведите одну цифру в каждой строке*) (табл. 20)?

Таблица 20.

Вид физической активности	А	Б	В
а. Тяжёлые физические нагрузки, такие, как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
б. Умеренные физические нагрузки, такие, как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
в. Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
г. Подняться пешком по лестнице на <u>несколько пролётов</u>	1	2	3
д. Подняться пешком по лестнице на <u>один пролёт</u>	1	2	3
е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
ж. Пройти расстояние <u>более одного километра</u>	1	2	3
з. Пройти расстояние в <u>несколько кварталов</u>	1	2	3
и. Пройти расстояние в <u>один квартал</u>	1	2	3
к. Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

Примечание. А — да, значительно ограничивает; Б — да, немного ограничивает; В — нет, совсем не ограничивает.

4. Бывало ли за последние 4 нед, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (*обведите одну цифру в каждой строке*) (табл. 21)?

Таблица 21.

	Да	Нет
а. Пришлось сократить <u>количество времени</u> , затрачиваемое на работу или другие дела	1	2
б. <u>Выполнили меньше</u> , чем хотели	1	2
в. Вы были ограничены в выполнении какого-либо <u>определённого вида</u> работы или другой деятельности	1	2
г. Были <u>трудности</u> при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 нед, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (*обведите одну цифру в каждой строке*) (табл. 22)?

Таблица 22.

	Да	Нет
а. Пришлось сократить <u>количество времени</u> , затрачиваемое на работу или другие дела	1	2
б. <u>Выполнили меньше</u> , чем хотели	1	2
в. Выполняли свою работу или другие дела не так <u>аккуратно</u> , как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течение последних 4 нед мешало Вам проводить время с семьёй, друзьями, соседями или в коллективе (*обведите одну цифру*)?

Совсем не мешало 1
Немного 2
Умеренно 3
Сильно 4
Очень сильно 5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 нед (*обведите одну цифру*)?

Совсем не испытывал(а) 1
Очень слабую 2
Слабую 3
Умеренную 4
Сильную 5
Очень сильную 6

8. В какой степени боль в течение последних 4 нед мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома и по дому) (*обведите одну цифру*)?

Совсем не мешала 1
Немного 2

Умеренно 3
Сильно 4
Очень сильно 5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 нед. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течение последних 4 нед (*обведите одну цифру в каждой строке*) (табл. 23)

10. Как часто последние 4 нед Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.) (*обведите одну цифру*)?

Всё время 1
Большую часть времени 2
Иногда 3
Редко 4
Ни разу 5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из нижеперечисленных утверждений (*обведите одну цифру в каждой строке*) (табл. 24):

Таблица 23.

	I	II	III	IV	V	VI
а. Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
в. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворённым(ой)?	1	2	3	4	5	6
д. Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
е. Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
з. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
и. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

Примечание. I — всё время; II — большую часть времени; III — часто; IV — иногда; V — редко; VI — ни разу.

Таблица 24.

	Определённо верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определённо неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что моё здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

ИТОГО: _____ баллов.

ОЦЕНКА РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СУСТАВНОЙ ДЕСТРУКЦИИ

• Модифицированный метод Шарпа (табл. 25 и 26)

При использовании модифицированного метода Шарпа подсчитывается число эрозий и определяется выраженность сужений межсуставных щелей в суставах кистей и стоп. Оценивается ряд рентгенограмм пациента в хронологическом порядке. Максимальный счёт эрозий для

каждого сустава кисти равен 5, для каждого сустава стопы 10 баллам. Максимальный счёт сужения межсуставной щели составляет 4 балла. Максимальный счёт эрозий у одного пациента может составлять 280 баллов (кисти — 160 баллов, стопы — 120 баллов), максимальный счёт сужений межсуставных щелей — 168 баллов (кисти — 120 баллов, стопы — 48 баллов). Максимальный общий счёт (модифицированный счёт Шарпа) для одного пациента составляет 448 баллов.

Таблица 25.

	Суставы
Кисти	I МФС (Э) II–V ПМФС (Э,С) I–V ПФС (Э,С)
Запястья	Проксимальный отдел I пястной кости (Э) Дистальные отделы локтевой и лучевой костей (Э) Трапеция и трапециевидная кость (как один отдел — многоугольная кость) (Э) Ладьевидная кость (Э) Полулунная кость (Э) Запястно-пястные суставы III–V (С) Многогранно-ладьевидный сустав (С) Головчато-полулунно-ладьевидный сустав (С)

	Суставы
Стопы	I МФС (Э,С) I-V ПлФС (Э,С)

Примечание. Э – счёт эрозий; С – счёт сужений.

При этом:

Таблица 26.

	Счёт эрозий (Э)
0 баллов	Отсутствие эрозий
1 балл	Дефект поверхности кости
2–5 (2–10) баллов	Более глубокий дефект или большее число дефектов поверхности кости
	Счёт сужений (С)
Степень 0	Отсутствие сужения
Степень 1	Локальное или сомнительное сужение
Степень 2	Сужение всей щели менее 50 %
Степень 3	Сужение всей щели более чем на 50 % или подвывих
Степень 4	Анкилоз

• **Метод Ларсена–Дейла** (табл. 27)

С помощью этого метода описываются пять степеней повреждения суставов кистей и стоп при РА. Существуют стандартные рентгенограммы степеней повреждения для каждого оцениваемого сустава. Максимальный счёт в одном суставе составляет 5 баллов. При подсчете общего счёта суммируется количество баллов в каждом суставе, при этом количество баллов в суста-

вах запястий умножается на 5. Максимальный общий счёт для одного пациента (индекс Ларсена–Дейла) составляет 200 баллов.

EULAR¹¹ рекомендует использовать метод Ларсена, когда изменения оцениваются несколькими исследователями. Если оценку деструкции проводит один специалист, лучше применять модифицированный метод Шарпа (более чувствительный).

Таблица 27.

Суставы	Степень повреждения
Кисти	Степень 0
Запястья	Степень I
Стопы	Степень II
	Степень III
	Степень IV
	Степень V

ЛИТЕРАТУРА

1. *Harris E.D.Jr.* Rheumatoid Arthritis: pathophysiology and implications for therapy // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 1277–1289.
2. *Gabriel S.E.* The epidemiology of rheumatoid arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2001. — Vol. 27. — P. 269–281.
3. *Majka D.S., Holes V.M.* Can we accurately predict the development of rheumatoid arthritis in the preclinical phase? // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48. — P. 2701–2705.
4. *Сигидин Я.А., Лукина Г.В.* Ревматоидный артрит. — М.: АНКО, 2001. — 328 с.
5. *Lee D.M., Weinblatt M.E.* Rheumatoid arthritis // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 903–911.
6. *Klippel J., Dieppe P.* Rheumatology. — St Louis: Mosby-Year Book, 1998.
7. *Maddison P.J., Isenberg D., Woo P.* Oxford Textbook of Rheumatology. — Oxford: Oxford University Press, 1998.
8. *Ruddy S., Harris E.D., Sledge C.B.* Kelly's Textbook of Rheumatology. — Philadelphia: W.B. Saunders, 2001.
9. *American College of Rheumatology and Hoc Committee on Clinical Guidelines.* Guidelines for the initial evaluation of the adult patients with acute musculoskeletal symptoms // *Arthritis Rheum.* — 1996. — Vol. 39. — P. 1–8.
10. *American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines.* Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update // *Ibid.* — 2002. — Vol. 46. — P. 328–346.
11. *EULAR* handbook of clinical assessment in rheumatoid arthritis. — Van Zuiden, 2001.
12. *Backhaus M., Kamradt T., Sandrock D. et al.* Arthritis of the finger joints: a comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging // *Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 42. — P. 1232–1245.
13. *Wakefield R.J., Gibbon W.W., Conaghan P.G. et al.* The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography // *Ibid.* — 2000. — Vol. 43. — P. 2762.
14. *Kems W.F., Dijkmans B.A.* Should we look for osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis? // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — Vol. 44. — P. 1496–1503.
15. *Haugeberg G., Orstavik R.E., Uhling T. et al.* Clinical decision rules in rheumatoid arthritis: do they identify patients at high risk for osteoporosis? Testing clinical criteria in a population based cohort of patients with rheumatoid arthritis recruited from the Oslo Rheumatoid Arthritis Register // *Ibid.* — 2002. — Vol. 61. — P. 1085–1089.
16. *Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A. et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1988. — Vol. 31. — P. 315–324.
17. *Harrison B.J., Symmons D.P.M., Barrett E.M., Silman A.J.* The performance of the 1987 ARA classification criteria for the rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis // *J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 26. — P. 2324–2330.
18. *Algoritms for the Diagnosis and Management of Musculoskeletal Conditions.* www3.utsouthwestern.edu/cme/endurmat/lipsky.index.html
19. *Chan K.-Wa., Felson D.T., Yood R.A., Walker A.M.* The lag time between onset of symptoms and diagnosis of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1997. — Vol. 350. — P. 309–318.
20. *Emery P., Breedveld F.C., Dougados M. et al.* Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide // *Ann. Rheum. Dis.* — 2002. — Vol. 61. — P. 290–297.
21. *Anderson R.B., Needleman R.D., Gatter R.A. et al.* Patient outcome following inpatient vs. outpatient treatment of rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1988. — Vol. 15. — P. 556–560.
22. *Helewa A., Bombardier C., Goldsmith C.H. et al.* Cost-effectiveness of inpatient and intensive outpatient treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial //

- Arthritis Rheum. — 1989. — Vol. 32. — P. 1505–1514.
23. Lambert C.M., Hurst N.P., Forbes J.F. *et al.* Is day care equivalent to inpatient care for active rheumatoid arthritis? Randomized controlled clinical and economic evaluation // BMJ. — 1998. — Vol. 316. — P. 965–969.
 24. Vliet Vlieland T.P., Breedveld F.C., Hazes J.M. The two-year follow-up of a randomized comparison of in patient multidisciplinary team care and routine out patient care for active rheumatoid arthritis // Br. J. Rheumatol. — 1997. — Vol. 36. — P. 82–85.
 25. Criswell L.A., Such C.L., Yelin E.H. Differences in the use of second-line agents and prednisone for treatment of rheumatoid arthritis by rheumatologists and non-rheumatologists // J. Rheumatol. — 1997. — Vol. 24. — P. 2290.
 26. Yelin E.H., Such C.L., Criswell L.A., Epstein W.V. Outcomes for persons with rheumatoid arthritis with a rheumatologist versus a non-rheumatologist as the main physician for this condition // Med Care. — 1998. — Vol. 36. — P. 513–522.
 27. Ward M.M., Leigh J.P., Fries J.F. Progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Associations with rheumatology subspecialty care // Arch. Intern. Med. — 1993. — Vol. 153. — P. 2229–2237.
 28. Solomon D.H., Bates D.W., Panush R.S., Katz J.N. Costs, outcomes, and patient satisfaction by provider type for patients with rheumatic and musculoskeletal conditions: a critical review of the literature and proposed methodologic standards // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 127. — P. 52–60.
 29. Saag K.G., Gerhan J.R., Kolluri S. *et al.* Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity // Ann. Rheum. Dis. — 1997. — Vol. 56. — P. 463–469.
 30. Harrison B.J., Silman A., Wiles N.J. *et al.* Association of cigarette smoking with disease outcome in patients with early inflammatory polyarthritis // Arthritis Rheum. — 2001. — Vol. 44. — P. 323–330.
 31. Cleland L.G., Hill C.L., James M.J. Diet and arthritis // Baillieres Clin. Rheumatol. — 1995. — Vol. 9. — P. 771.
 32. Pattison D.J., Harrison R.A., Symmons D.P.M. The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systemic review // J. Rheumatol. — 2004. — Vol. 31. — P. 1310–1319.
 33. Riemsma R.P., Kirwan J.R., Taal E., Rasker J.J. Patient education for adult with rheumatoid arthritis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2002.
 34. Warsi A., LaValley M.P., Wang P.S. *et al.* Arthritis self-management education programs: a meta-analysis of the effect on pain and disability // Arthritis Rheum. — 2003. — Vol. 48. — P. 2207.
 35. Hakkinen A., Sokka T., Kotaniemi A., Hannonen P. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis // Ibid. — 2001. — Vol. 44. — P. 515.
 36. Stenstrom C.H. Therapeutic exercise in rheumatoid arthritis // Arthritis Care Res. — 1994. — Vol. 7. — P. 190.
 37. van den Ende C.H., Vliet Vlieland T.P., Munneke M., Hazes J.M. Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2000. CD000322.
 38. de Jong Z., Munneke M., Zwinderman A.H. *et al.* Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial // Arthritis Rheum. — 2003. — Vol. 48. — P. 2415.
 39. van den Ende C.H.M., Vliet Vlieland T.P.M., Munneke M., Hazes J.M.W. Dynamic exercise therapy for treating rheumatoid arthritis // The Cochrane Library. — 2004. — Vol. 2.
 40. Westby M.D., Wade J.P., Rangno K.K., Berkowitz J. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of an exercise program in women with rheumatoid arthritis taking low dose prednisone // J. Rheumatol. — 2000. — Vol. 27. — Vol. 1674.
 41. Robinson V., Brosseau L., Casimiro L. *et al.* Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis // Cochrane Database Syst. Rev. — 2002. CD002826.

42. *Casimiro L., Brosseau L., Robinson V. et al.* Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis // *Ibid.* — D003787.
43. *Brosseau L., Welch V., Wells G. et al.* Low level laser therapy (classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis // *The Cochrane Library.* — 2004. — Vol. 2.
44. *Robinson V., Brosseau L., Casimiro L. et al.* Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis // *Ibid.*
45. *Steultjens E.M., Dekker J., Bouter L.M. et al.* Occupational therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 47. — P. 672.
46. *Verhagen A.P., Bierma-Zeinstra S.M.A., Cardoso J.R. et al.* Balneotherapy for rheumatoid arthritis // *The Cochrane Library.* — 2004. — Vol. 2.
47. *Steultjens E.M.J., Dekker J., Bouter L.M. et al.* Occupational therapy for rheumatoid arthritis // *Ibid.*
48. *Chalmers A.C., Busby C., Goyert J. et al.* Metatarsalgia and rheumatoid arthritis — a randomized, single blind, sequential trial comparing 2 types of foot orthoses and supportive shoes // *J Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 1643.
49. *Suarez-Almazor M.E., Osiri M., Emery P., Ottawa Methods Group.* Rheumatoid arthritis // *Evidence-Based Rheumatology* / Ed. P. Tugwell *et al.* — BMJ Dook, 2004. — P. 243–314.
50. *Breedveld F.C., Kalden J.R.* Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — Vol. 63. — P. 627–633.
51. *O'Dell J.R.* Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 2591–2602.
52. *Management of Early Rheumatoid Arthritis.* A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. www.sing.ac.uk
53. *Quinn M.A., Conaghan P.G., Emery P.* The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? // *Rheumatology (Oxford).* — 2001. — Vol. 40. — P. 1211–1220.
54. *Mottonen T., Hannonen P., Korpela M. et al.* Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 894–898.
55. *Anderson J.J., Wells G., Verhoeven A.C., Felson D.T.* Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. The importance of disease duration // *Ibid.* — 2000. — Vol. 43. — P. 22–29.
56. *Buckland-Wright J.C., Clarke G.S., Chikanza I.C., Grahame R.* Quantitative microfocal radiography detects changes in erosion area in patients with early rheumatoid arthritis treated with mycristine // *J. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 20. — P. 243–247.
57. *Egsmose C., Lund B., Borg G. et al.* Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year follow-up of a prospective double blind placebo controlled study // *Ibid.* — 1995. — Vol. 22. — P. 2208–2213.
58. *Munro R., Hampson R., McEntegart A. et al.* Improved functional outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular gold: results of a five year prospective study // *Ann. Rheum. Dis.* — 1998. — Vol. 57. — P. 88–93.
59. *Tsakonas E., Fitzgerald A.A., Fitzcharles M.A. et al.* Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis: a 3 year follow-up on the hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis (HERA) study // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 623–629.
60. *van der Heide A., Jacobs J.W.G., Bijlsma J.W.J. et al.* The effectiveness of early treatment with «second-line» antirheumatic drugs: a randomized, controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 124. — P. 699–707.
61. *Lard L.R., Visser H., Speyer I. et al.* Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies // *Am. J. Med.* — 2001. — Vol. 111. — P. 446–451.
62. *Nell V.P.K., Machold K.P., Eberl G. et al.* Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-

- rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis // *Rheumatology*. — 2004. — Vol. 43. — P. 906–914.
63. *Furst D.E.* Are there differences among nonsteroidal anti-inflammatory drugs? Comparing acetylated salicylates, non-acetylated salicylates, and nonacetylated nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Arthritis Rheum.* — 1994. — Vol. 37. — P. 1–9.
64. *Brooks P.M., Day R.O.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs — differences and similarities // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 1716–1725.
65. *Fitzgerald G.A., Patrono C.* The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 // *Ibid.* — 2001. — Vol. 345. — P. 433–442.
66. *Wienecke T., Gotzche P.C.* Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis // *Cochrane Library*. — 2004. — Vol. 2.
67. *Paulus H.E., Di Primeo D., Sharp J.R. et al.* Patient retention and hand-wrist radiograph progression of rheumatoid arthritis during a 3-year prospective study that prohibited DMARD // *J. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 31 (in press).
68. *Saag K.G., Oliveri J.I., Patino F. et al.* Measuring quality in arthritis Care; the Arthritis Foundation's quality indicator set for analgetics // *Arthritis Rheum. (Arthritis Care and Res.)*. — 2004. — Vol. 51. — P. 337–349.
69. *Bombardier C.* An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs // *Am. J. Med.* — 2002. — Vol. 89. — Suppl. 3D-9D National Institute of Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclooxygenase (COX) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Technology Appraisal Guidance — No. 27. London Government publication, 2001.
70. *Garner S., Fidan O., Frankish R. et al.* Celecoxib for rheumatoid arthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — N 4. 0D003831.
71. *Simon L.S., Smolen J.S., Abramson S.B. et al.* Controversies in COX-2 selective inhibition // *J. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 29. — P. 1501–1510.
72. *Hernandez-Diaz S., Garcia Rodriguez L.A.* Association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation // *Arch. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 2093–2099.
73. *Jonson A.G., Nguyen T.V., Day R.O.* Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* — 1994. — Vol. 121. — P. 289–300.
74. *Gurwitz J.H., Avorn J., Bohn R.L. et al.* Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy // *JAMA*. — 1994. — Vol. 272. — P. 781–786.
75. *Heerdink E.R., Leufkens H.G., Herings R.M. et al.* NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 25. — P. 1108–1112.
76. *Feenstra J., Heerdink E.R., Grobde D.E., Stricker B.H.* Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study // *Ibid.* — 2002. — Vol. 162. — P. 265–270.
77. *Weir M.R.* Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs // *Cleve. Clin. J. Med.* — 2002. — Vol. 69. — Suppl. 1. — P. SI-53–SI-58.
78. *Whelton A.* Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 — specific NSAIDs and non-NSAID analgetics // *Am. J. Ther.* — 2000. — Vol. 7. — P. 63–74.
79. *Strand V., Hochberg M.C.* The risk of cardiovascular thrombotic events with selective cyclooxygenase-2 inhibitors // *Arthritis Rheum. (Arthritis Care and Res.)*. — 2002. — Vol. 47. — P. 349–355.
80. *Baigent C., Patrono C.* Selective cyclooxygenase 2 inhibitors, aspirin, and cardiovascular disease // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 48. — P. 12–20.
81. *Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G.* Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1888–1899.

82. Rostom A., Wells G., Tugwell P. et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review) // The Cochrane Library. — 2002. — Is. 2. Oxford: Update Software.
83. Gotzsche P.C., Johansen H.K. Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis // BMJ. — 1998. — Vol. 316. — P. 811–818.
84. Harris E.D.Jr., Emkey R.D., Nichols J.E., Newbweg A. Low dose prednisolone therapy in rheumatoid arthritis: a double-blind study // J. Rheumatol. — 1983. — Vol. 19. — P. 1520–1526.
85. Milliom R., Poole P., Kellegren J.H., Jayson M.I. Long-term study management of rheumatoid arthritis // Lancet. — 1984. — Vol. 1. — P. 812–816.
86. Kirwan J.R. Arthritis and Rheumatism Council Low-dose glucocorticoid study group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 142–145.
87. Boers M., Verhoeven A.C., Markusse H.M. et al. Randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 309–318.
88. Hansen M., Podenphant J., Florescu A. et al. A randomized trial of differentiated prednisolone treatment in active rheumatoid arthritis. Clinical benefits and skeletal side effects // Ann. Rheum. Dis. — 1999. — Vol. 58. — P. 713–718.
89. Paulus H.E., di Primeo D., Sanda M. et al. Progression of radiographic joint erosion during low dose corticosteroid treatment of rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 2000. — Vol. 27. — P. 1632–1637.
90. Van Everdinger A.A., Jacobs J.W.G. et al. Low dose prednisolone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis; clinical efficacy, disease modifying properties and side effects: a randomized double-blind placebo-controlled trial // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 136. — P. 1–12.
91. Capell N.A., Madhok R., Hanter J.A. et al. on behalf of the WOSERACT Group. Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomized controlled trial // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — Vol. 63. — P. 797–803.
92. Bae S.-C., Corzillius M., Kuntz K.M., Liang M.H. Cost-effectiveness of low dose corticosteroids versus non-steroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 specific inhibitors in the long-term treatment of rheumatoid arthritis // Rheumatology. — 2003. — Vol. 42. — P. 46–53.
93. Amin S., LaValley M.P., Simms R.W., Felson D.T. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis. A meta-analytic Approach // Arthritis Rheum. — 1999. — Vol. 42, N 8. — P. 1740–1751.
94. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // Ibid. — 2001. — Vol. 44. — P. 1496.
95. Brown J.P., Josse R.G. for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. Canadian guidelines for osteoporosis // CMAJ. — 2002. — Vol. 167. — Suppl. 10. — S1–S34.
96. Hansen T.M., Kryger P., Elling H. et al. Double blind placebo controlled trial of pulse treatment with methylprednisolone combined with disease modifying drugs in rheumatoid arthritis // BMJ. — 1990. — Vol. 301. — P. 268–270.
97. Liebling M.R., Leib E., McLaughlin K. et al. Pulse methylprednisolone in rheumatoid arthritis. A double-blind cross-over trial // Ann. Intern. Med. — 1981. — Vol. 94. — P. 21–26.
98. Bird H.A. Intra-articular and intralesional therapy // Oxford Textbook of Rheumatology / Eds J.H. Klippel, P.A. Nappes. — St Louis: Mosby, 1994. — Ch. 16. — P. 16.1–16.6.
99. Fitzgerald O., Hanly J., Callan A. et al. Effects of joint lavage on knee synovitis in rheumatoid arthritis // Br. J. Rheumatol. — 1985. — Vol. 24. — P. 6–10.
100. Chakravarty K., Pharoah P.O.P., Scott D.G.I. A randomized controlled study of post-

- injection rest following intra-articular steroid therapy for knee synovitis // *Ibid.* — 1994. — Vol. 33. — P. 464–468.
101. *Guipcar Group.* Clinical Practical Guidline for the Management of Rheumatoid Arthritis. — Madrid: Spanish Soc Rheumatol, 2001. — 146 p.
102. *Pincus T., Ferraccioli G., Sokka T. et al.* Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 // *Rheumatology.* — 2002. — Vol. 42. — P. 1346–1356.
103. *Jones G., Halbert J., Crotty M. et al.* The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systemic review of randomized placebo-controlled trials // *Ibid.* — 2003. — Vol. 42. — P. 6–13.
104. *Suarez-Almazor M.E., Belseck E., Shea B. et al.* Methotrexate for rheumatoid arthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — N 2. CD000957.
105. *Suarez-Almazor M.E., Belseck E., Shea B. et al.* Antimalarials for treating rheumatoid arthritis // *The Cochrane Library.* — 2002. — Vol. 2. Oxford.
106. *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.
107. *Osiri M., Shea B., Robinson V. et al.* Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis // *Ibid.* — 2003. — Vol. 30. — P. 1183–1190.
108. *Wells G., Hagenauer D., Shea B. et al.* Cyclosporin for rheumatoid arthritis // *The Cochrane Library.* — 2000. — Vol. 3. *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — Vol. 3. CD00846.
109. *Suarez-Almazor M.E., Spooner C., Belseck E.* Penicillamine for rheumatoid arthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2000. — Vol. 2. CD001460.
110. *Suarez-Almazor M.E., Spooner C., Belseck E.* Azathioprine for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Musculoskeletal Group* // *Ibid.* — 2002. — Is. 3.
111. *Suarez-Almazor M.E., Belseck E., Skea B. et al.* Cyclophosphamide for treating Rheumatoid Arthritis (*Cochrane Review*) // *The Cochrane Library.* — 2002. — Is. 2. Oxford: Update Software.
112. *Brumenauer B., Judd M., Cranney A. et al.* Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis (*Cochrane Review*) // *Ibid.* — 2004. — Vol. 2.
113. *Ten Wolde S., Breedveld F.C., Hermans J. et al.* Randomized placebo-controlled study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis // *Lancet.* — 1996. — Vol. 347. — P. 347–352.
114. *Van Aken J., Lard L.R., Le Cessie S. et al.* Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — Vol. 63. — P. 274–279.
115. *Verstappen S.M.M., Jacobs J.W.G., Bijlsma J.W.J. et al.* Five-year follow-up of rheumatoid arthritis patients after early treatment with disease-modifying antirheumatic drugs versus treatment according to the pyramid approach in the first year // *Arthritis Rheum.* — 2003. — Vol. 49. — P. 1797–1807.
116. *Molenaar E.T.H., Voskyl A.E., Dinant H.J. et al.* Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission // *Ibid.* — 2004. — Vol. 50. — P. 36–42.
117. *Felson D.T., Anderson J.J., Meenan R.F.* Use of short-term efficacy/toxicity trade off to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of published clinical trials // *Ibid.* — 1992. — Vol. 35. — P. 1117–1125.
118. *Maetzel A., Wong A., Strand V. et al.* Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs // *Rheumatology.* — 2000. — Vol. 39. — P. 975–981.
119. *Grove M.I., Hassell A.B., Hay E.M., Shadforth M.F.* Adverse reactions to disease-modifying anti-rheumatic drugs in clinical practice // *Q. J. Med.* — 2001. — Vol. 94. — P. 309–329.

120. *Cappel H., Madhok R., McInnes I.B.*, Practical prescribe guidelines in rheumatoid arthritis. — Lond.; N.Y.: Martin Dunitz, 2003. — 214 p.
121. *Borchers A.T., Keen C.L., Cheema G.S., Gershwin M.E.* The use of methotrexate in rheumatoid arthritis // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 34. — P. 465–483.
122. *Pincus T., Yazici Y., Sokka T. et al.* Methotrexate as the «anchor drug» for the treatment of early arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2003. — Vol. 21. — Suppl. 31. — P. S179–185.
123. *Chou H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al.* Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 1173–1177.
124. *Krause D., Schleusser B., Herborn C., Rau R.* Response to methotrexate is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 14–21.
125. *Weinblatt M.E., Coblyn J.S., Fox D.A. et al.* Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — Vol. 312, N 13. — P. 818–822.
126. *Andersen P.A., West S.G., O'Dell J.R. et al.* (1985). Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study // *Ann. Intern. Med.* — 1985. — Vol. 103. — P. 489–496.
127. *Thompson R.N., Watts C., Edelman J. et al.* (1984). A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis // *J Rheumatol.* — 1984. — Vol. 11. — P. 760–763.
128. *Williams H.J., Willkens R.F., Samuelson C.O. Jr et al.* Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial // *Arthritis Rheum.* — 1985. — Vol. 28. — P. 721–730.
129. *Tugwell P., Bennett K., Gent M.* Methotrexate in rheumatoid arthritis // *Ann. Intern. Med.* — Vol. 107. — P. 358–366.
130. *Haagsma C., van Riel P., de Jong A., van de Putte L.* Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early RA: a randomized controlled double blind 52 week clinical trial // *Br. J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 36. — P. 1082–1088.
131. *Dougados M., Combe B., Cantagrel A. et al.* Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components // *Ann. Rheum. Dis.* — 1999. — Vol. 58. — P. 220–225.
132. *Jeurissen M., Boerbooms A., van de Putte L. et al.* Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1991. — Vol. 34. — P. 961–972.
133. *Weinblatt M.E., Kaplan H., Germain B.F. et al.* Low-dose methotrexate compared with auranofin in adult rheumatoid arthritis. A thirty-six-week, double-blind trial // *Ibid.* — 1990. — Vol. 33. — P. 330–338.
134. *Rau R., Herborn G., Karger T. et al.* A double blind randomized parallel trial of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in early erosive rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1991. — Vol. 18. — P. 328–333.
135. *Strand V., Cohen S., Schiff M. et al.* Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared to placebo and methotrexate // *Arch. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 159. — P. 2542–2550.
136. *Rau R., Herborn G., Menninger H., Sangha O.* Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients // *Rheumatology (Oxford).* — 2002. — Vol. 41. — P. 196–204.
137. *Cohen S., Cannon G.W., Schiff M. et al.* Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. 1984–1992.
138. *Drosos A.A., Voulgari P.V., Katsaraki A., Zikou A.K.* Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients: a 42-month prospective

- study // *Rheumatol. Int.* — 2000. — Vol. 19. — P. 113–118.
139. *Wegrzyn J., Adeleine P., Miossec P.* Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — Vol. 63. — P. 1232–1234.
140. *Lambert C.M., Sandhu S., Lochead A. et al.* Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsive to conventional dose of methotrexate. A randomized, controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 50. — P. 364–371.
141. *Otiz Z., Shea B., Suarez-Almazor M.E. et al.* The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing metotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of randomized controlled trial // *J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 25. — P. 36–43.
142. *van Ede A.E., Laan R.F., Rood M.J. et al.* Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis, a forty-eight week, multicentre randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum.* — 2001. — Vol. 44. — P. 1515–1524.
143. *White S.L., Hughes R.A.* Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis; a review // *Rheumatology.* — 2004. — Vol. 43. — P. 267–273.
144. *Munro R., Morrison E., McDonald A.G. et al.* Effect of disease modifying agents I on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1997. — Vol. 56. — P. 374–377.
145. *Canadian Consensus Conference on Hydroxychloroquine* // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 2919–2921.
146. *Dougados M.* Sulfasalazine // *Therapy of Systemic Rheumatic Disorders* / Eds L.B.A. van de Putte *et al.* — N.Y.: Marcel Dekker, 1998. — P. 165.
147. *Bax D.E., Amos R.S.* Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: desensitising the patient with a skin rash // *Ann. Rheum. Dis.* — 1986. — Vol. 45. — P. 139.
148. *Pullar T., Hunter J.A., Capell H.A.* Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: a double blind comparison of sulphasalazine with placebo and sodium aurothiomalate // *Br. Med. J.* — 1983. — Vol. 287. — P. 1102–1104.
149. *Neumann V., Grindulis K., Hubbal S. et al.* Comparison between penicillamine and sulphasalazine in rheumatoid arthritis // *Br. Med. J.* — 1983. — Vol. 287. — P. 1099–1102.
150. *Pinals R., Kaplan S.B., Lawson J.G., Hepburn B.* Sulfasalazine in rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 1986. — Vol. 29. — P. 1427–1434.
151. *Williams H.J., Ward J.R., Dahl S.L. et al.* A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis // *Ibid.* — Vol. 31. — P. 702–713.
152. *Nuver-Zwart I.H., van Riel P.L.C.M., van de Putte L.B.A., Gribnau F.W.J.* A double blind comparative study of sulphasalazine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: evidence of an earlier effect of sulphasalazine // *Ann. Rheum. Dis.* — 1989. — Vol. 48. — P. 389–389.
153. *Capell H.A., Marabani M., Madhok R. et al.* Degree and extent of response to sulphasalazine or penicillamine therapy for rheumatoid arthritis: Results from a routine clinical environment over a two year period // *Q. J. Med.* — 1990. — Vol. 75. — P. 335–344.
154. *Australian Multicentre Clinical Trial Group.* Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1992. — Vol. 19. — P. 1672–1677.
155. *Hannonen P., Mottonen T., Hakola M., Oka M. et al.* Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study // *Arthritis Rheum.* — 1993. — Vol. 36. — P. 1501–1509.
156. *Porter D., Madhok R., Hunter J.A., Capell H.A.* Prospective trial comparing the use of sulphasalazine and auranofin as second line drugs in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1992. — Vol. 51. — P. 461–464.

157. *Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al.* Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicentre trial // *Lancet*. — 1999. — Vol. 353. — P. 259–266.
158. *Chou E.H., Scott D.L., Kingsley G.H. et al.* Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduce joint damage: a randomized double blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 36. — P. 1501–1509.
159. *Cannon G.W., Holden W.L., Juhaeri J. et al.* Adverse events with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD: a cohort study of leflunomide compared with other DMARD // *J. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 31. — P. 1906–1911.
160. *Empire Rheumatism Council.* Gold therapy in rheumatoid arthritis: final report of a multicentre controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* — 1961. — Vol. 20. — P. 315–334.
161. *Cooperating Clinics Committee of the American Rheumatism Association.* A controlled trial of gold salt therapy in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1973. — Vol. 6. — P. 353.
162. *Sigker J.W., Duncan H., Ensign D.C.* Gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind study // *Ann. Intern. Med.* — 1974. — Vol. 80. — P. 21.
163. *Pullar T., Hunter J.A., Capell H.A.* Sulphasalazine in rheumatoid arthritis: a double blind comparison of sulphasalazine with placebo and sodium aurothiomalate // *Br. Med. J.* — 1983. — Vol. 287. — P. 1102–1104.
164. *Ward J.R., Williams H.J., Egger M.J. et al.* Comparison of auranofin, gold sodium thiomalate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1983. — Vol. 26. — P. 1303–1313.
165. *Capell H.A., Lewis D., Carey J.* A three year follow up of patients allocated to placebo, or oral or injectable gold therapy for rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1986. — Vol. 45. — P. 705–711.
166. *Williams H.J., Ward J.R., Dahl S.L. et al.* A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1986. — Vol. 31. — P. 702–713.
167. *Suarez-Almazor M.E., Fitzgerald A., Grace M., Russell A.* A randomized controlled trial of parenteral methotrexate compared with sodium aurothiomalate (Myochrysine®) in the treatment of rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1986. — Vol. 15. — P. 753–756.
168. *Morassut P., Goldstein R., Cyr M. et al.* Gold sodium thiomalate compared to low dose methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis — a randomized, double blind 26 weeks trial // *Ibid.* — Vol. 16. — P. 302–306.
169. *Rau R., Herborn G., Menniger H., Blechschmidt J.* Comparison of intramuscular methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early erosive rheumatoid arthritis: 12 month data of a double-blind parallel study of 174 patients // *Br. J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 36. — P. 345–352.
170. *Zeidler H.K., Kvien T.K., Hannonen P. et al.* Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 8 months of treatment: comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold // *Ibid.* — 1998. — Vol. 37. — P. 874–882.
171. *Menninger H., Herborn G., Sander O. et al.* A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis // *Ibid.* — P. 1060–1068.
172. *Hamilton J., McInnes I.B., Thomson E.A., Porter D. et al.* Comparative study of intramuscular gold and methotrexate in a rheumatoid arthritis population from a socially deprived area // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — Vol. 60. — P. 566–572.
173. *Kvien T.K., Zeidler H.K., Hannonen P.* Long-term efficacy and safety of cyclosporin A versus parental gold in early rheumatoid arthritis: a three year study of radiological; progression. Renal function, and arterial hypertension // *Ibid.* — 2002. — Vol. 61. — P. 511–616.
174. *TNF-Alpha Inhibition in the Treatment of Rheumatoid Arthritis* / Ed. L.W. Moreland, P. Emery. — 2003. — 180 p.

175. *Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al.* Updated consensus statement on biological agents, specifically tumor necrosis factor α (TNF α) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 ra), for the treatment of rheumatic disease, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl II); ii2–ii12.
176. *Breedveld F.C., Emery P., Keystone E. et al.* Infliximab in active early rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 149–155.
177. *St Clair E.W., van der Heijde D.M.F.M., Smolen J.S. et al.* Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. A Randomized controlled trial // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 3432–3443.
178. *Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α // *Ibid.* – 1993. – Vol. 36. – P. 1681.
179. *Elliott M.J., Maini R.N., Feldmann M. et al.* Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis // *Lancet.* – 1994. – Vol. 34. – P. 1105–1110.
180. *Kavanaugh A., St Clair E.W., McCune W.J. et al.* Chimeric anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, N 4. – P. 841–850.
181. *Maini R.N., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al.* Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41, N 9. – P. 1552–1563.
182. *Maini R., St Clair E.W., Breedveld F. et al.* Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354, N 9194. – P. 1932–1939.
183. *Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W. et al.* Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1594.
184. *Durez P., Nzeussey Toukop A., Lauwerus B.R. et al.* A randomized comparative study of the short-term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolon and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1069–1074.
185. *Calabrese L.H., Zein N., Vassilopoulos D.* Safety of anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infection; hepatitis C, hepatitis B and HIV infection // *Ibid.* – Suppl. II. – P. ii8–ii24.
186. *Hyrich K.L., Sikman A.J., Watson K.D., Symmons D.P.M.* Anti-TNF (alpha) therapy in rheumatoid arthritis. An update on safety // *Ibid.*
187. *Emery P., Reginster J.-Y., Appelboom T. et al.* WHO Collaborative Centre consensus meeting on anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis // *Rheumatology.* – 2001. – Vol. 40. – P. 699–670.
188. *Khanna D., McMahon M., Furst D.E.* Anti-tumor necrosis factor α therapy and heart failure // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 1040–1050.
189. *Tumiaty B., Casoli P., Veneziani M. et al.* High-dose immunoglobulin therapy as an immunomodulatory treatment of rheumatoid arthritis // *Ibid.* – 1992. – Vol. 103. – P. 1126–1133.
190. *Muscat C., Bertotto A., Ercolani R. et al.* Long term treatment of rheumatoid arthritis with high doses of intravenous immunoglobulins; effects on disease activity and serum cytokines // *Ann. Rheum. Dis.* – 1995. – Vol. 54. – P. 382–385.
191. *Maksymowych W.P., Avina-Zubieta A., Luong M. et al.* High dose intravenous immunoglobulin in severe refractory rheumatoid arthritis: no evidence of effectivity // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 657–660.

192. *Kanik K.S., Yarboro C.H., Naparstec Y. et al.* Failure of low dose intravenous immunoglobulin to suppress disease activity in patients with treatment refractory rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* — 1996. — Vol. 39. — P. 1072–1029.
193. *Zerkak D., Dougados M.* Benefit/risk of combination therapy // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 22. — Suppl. 35. — P. S71–76.
194. *Verhoeven A.C., Boers M., Tugwell P.* Combination therapy in rheumatoids arthritis; updated systemic review // *Br. J. Rheumatol.* — 1998. — Vol. 37. — P. 612–619.
195. *Tugwell P., Pincus T., Yocum D. et al.* Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 137–142.
196. *Haagsma G.J., van Riel P., de Rooij D.J. et al.* Combination of methotrexate and sulphasalazine vs methotrexate alone: a randomized open clinical trial in rheumatoid arthritis patients resistant to sulphasalazine therapy // *Br. J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 33. — P. 1049–1055.
197. *Dougados M., Combe B., Cantagrel A. et al.* Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled double blind 52-weeks clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single component // *Ann. Rheum. Dis.* — 1999. — Vol. 58. — P. 220–225.
198. *Boers M., Verhoeven A.C., Matkuse H.M. et al.* Randomised comparison of combined step-down prednisolon, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis // *Lancet.* — 1997. — Vol. 350. — P. 309–318.
199. *Mottonen T., Hannonen P., Leirisalo-Repo M. et al.*, the FIN-RACo trial group. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis. a randomized trial // *Ibid.* — 1999. — Vol. 353. — P. 1568–1573.
200. *Korpela M., Laasonen L., Hannonen P. et al.* Retardtion of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 50. — P. 2072–2081.
201. *Puolakka K., Kautinen H., Mottonen T. et al.* Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis // *Ibid.* — P. 55–62.
202. *Proudman S.M., Conaghan P.G., Richardson C. et al.* Treatment of poorly-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulphasalazine alone // *Ibid.* — 2000. — Vol. 43. — P. 1809–1819.
203. *Calguneri M., Pay S., Caliskaner Z. et al.* Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 699–704.
204. *Kremer J.M., Genovese M.C., Cannon G.W. et al.* Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable dose of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137. — P. 726–733.
205. *O'Dell J.R., Leff R., Paulsen G. et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulphasalazine, or a combination of three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2002. — Vol. 46. — P. 1164–1170.
206. *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 // *Ibid.* — P. 347–356.
207. *Ferraccioli G.F., Gremese E., Tomietto P. et al.* Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years // *Rheumatology (Oxford).* — 2002. — Vol. 41. — P. 892–898.

208. Maillefert J.F., Combe B., Goupille P. et al. Long term structural effects of combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: five year follow up of a prospective double blind controlled trial // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62. — P. 764–766.
209. Marchesoni A., Battafarano N., Arregghini M. et al. Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone // Rheumatology (Oxford). — 2003. — Vol. 62. — P. 291–296.
210. Gerards A.H., Landewe R.B., Prins A.P. et al. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomized placebo controlled trial // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62. — P. 291–296.
211. Ensmorth S. Anti-rheumatic medications during pregnancy and lactation (Part 1) // J. Can. Rheum. Assoc. — Pt 1, 2.
212. Jansen N.M., Genta M.S. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 610–619.
213. Pinals R.S. Drug therapy in Felty's syndrome // Up To Date. — 2002. — Vol. 20. — P. 2.
214. Turesson C., Matterson E.L. Management of extraarticular disease manifestations in rheumatoid arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. — 2004. — Vol. 16. — P. 206–211.
215. Smolen J.S., Sokka T., Pincus T. A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate, and quantitative supervision // Clin. Exp. Rheumatol. — 2003. — Vol. 21. — Suppl. 31. — S209–S210.
216. Grigor C., Cappell H., MacMahon A.D. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — P. 263–269.
217. Brennan P., Harrison B., Barrett E. et al. A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study // BMJ. — 1996. — Vol. 313. — P. 471–476.
218. Combe B., Dougados M., Goupille P. et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis (RA): a multiparameter, prospective study // Arthritis Rheum. — 2001. — Vol. 44. — P. 1736–1743.
219. Feigenbaum S.L., Masi A.T., Kaplan S.B. Prognosis in rheumatoid arthritis. A longitudinal study of newly diagnosed younger adult patients // Am. J. Med. — 1979. — Vol. 66. — P. 377–384.
220. Gough A., Faint J., Salmon M. et al. Genetic typing of patients with inflammatory arthritis at presentation can be used to predict outcome // Arthritis Rheum. — 1994. — Vol. 37. — P. 1166–1170.
221. Matanen T., Paimela L., Leirisalo-Repo M. et al. Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with «sawtooth» strategy // Ann. Rheum. Dis. — 1998. — Vol. 57. — P. 533–539.
222. van der Heide A., Remme C.A., Hofman D.M. et al. Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1995. — Vol. 38. — P. 1466–1474.
223. van der Heijde D.M.F.M., van Riel P.L.C.M., van Leeuwen M.A. et al. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients // Br. J. Rheumatol. — 1992. — Vol. 31. — P. 519–525.
224. van der Horst-Bruinsma I.E., Speyer I., Visser H. et al. Diagnosis and course of early onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care // Ibid. — 1998. — Vol. 37. — P. 1084–1088.
225. van Leeuwen M.A., Westra J., van Riel P.L.C.M. et al. IgM, IgA, and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression? //

- Scand. J. Rheumatol. — 1995. — Vol. 24. — P. 146–153.
226. *van Zeben D., Hazes J.M., Zwinderman A.H. et al.* Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a follow-up study // J. Rheumatol. — 1993. — Vol. 20. — P. 1288–1296.
227. *Bukhari M., Lunt M., Harrison B.J. et al.* Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis. Results from Norfolk Arthritis Register Study, a large cohort // Arthritis Rheum. — 2002. — Vol. 46. — P. 906–912.
228. *Rosandich P.A., Kelley J.T., Conn D.L.* Perioperative management of patients with rheumatoid arthritis in the era of biologic response modifiers // Curr. Opin. Rheumatol. — 2004. — Vol. 16. — P. 192–198.
229. *Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al.* American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1993. — Vol. 36. — P. 729–740.
230. *Fries J.F., Spitz P.W., Young D.Y.* The dimensions of health outcomes: the Health Assessment Questionnaire, Disability Pain Scale // J. Rheumatol. — 1982. — Vol. 9. — P. 789–793.
231. *Smolen J.S., Breedveld F.C., Schiff M.H. et al.* A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice // Rheumatology. — 2003. — Vol. 42. — P. 144–257.
232. *Pinals R.S., Masi A.T., Larsen R.A., and the Subcommittee for Criteria of Remission in Rheumatoid Arthritis of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee.* Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1981. — Vol. 24. — P. 1308–1315.
233. *Fransen J., Stucki G., van Riel P.L.C.M.* Rheumatoid arthritis measures // Arthritis Rheum (Arthritis Care and Res.). — 2003. — Vol. 49. — S214–S224.
234. *Fransen J., Creemers C.W., van Riel P.L.C.M.* Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria // Rheumatology. — 2004. — P. 1–4.
235. *Pincus T., Callahan L.F., Sale W.G. et al.* Severe functional decline, work disability. And increased mortality in 75 rheumatoid arthritis patients studied over 9 years // Arthritis Rheum. — 1984. — Vol. 27. — P. 864–872.
236. *Pincus T., Brooks R.H., Callahan L.E.* Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures // Ann. Intern. Med. — 1994. — Vol. 120. — P. 26–34.
237. *Pincus T., Callahan L.F.* What is the natural history of rheumatoid arthritis // Rheum. Dis. Clin. North Am. — 1993. — Vol. 1. — P. 123.
238. *Wolfe F., Pincus T., O'Dell J.* Evaluation and documentation of rheumatoid arthritis disease status in the clinic: which variables best predict change in therapy // J. Rheumatol. — 2001. — Vol. 28. — P. 1712–1717.
239. *Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B. et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 1303–1307.
240. *Wolfe F., Preundlich B., Straus W.L.* Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis // J. Rheumatol. — 2003. — Vol. 30. — P. 36–40.
241. *Watson D.J., Rhodes T., Guess H.A.* All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK general practice research database // Ibid. — P. 1196–1202.
242. *Fischer L.M., Schlienger R.G., Matter C. et al.* Effects of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 93. — P. 198–200.
243. *Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J. et al.* Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. A population-based controlled study // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52. — P. 402–411.