

Ревматоидный артрит: проблемы лечения на современном этапе

Чичасова Н.В.^{1,2}

¹Кафедра ревматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

¹119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Сегодня существенно расширились возможности терапии ревматоидного артрита (РА). Помимо классических синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетного синтетического БПВП (тсБПВП), в практику внедрена стратегия контролируемого лечения.

В статье продемонстрированы успехи раннего назначения сБПВП и проведения лечения по принципам *treat to target* — достижение цели через 6 мес у 50% больных при использовании подкожной формы метотрексата и у 45% при применении дженерика лефлуномида. На фоне такой терапии уменьшается потребность в ГИБП и тсБПВП.

В качестве первоочередных проблем обозначена необходимость обучения врачей общей практики методам раннего выявления РА и проведения школ для таких пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; метотрексат, лефлуномид.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@yandex.ru

Для ссылки: Чичасова НВ. Ревматоидный артрит: проблемы лечения на современном этапе. Современная ревматология. 2018;12(4):65–70.

Rheumatoid arthritis: problems of treatment at the present stage

Chichasova N.V.^{1,2}

¹Department of Rheumatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The possibilities of rheumatoid arthritis therapy have been significantly expanded today. In addition to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs), biologic agents (BAs), and a targeted synthetic DMARD, a control treatment strategy has been put into practice.

The paper demonstrates successes in the early prescription of csDMARD and the implementation of *treat-to-target* principles — to achieve the goal after 6 months in 50% of patients receiving subcutaneous methotrexate and 45% of those using a Leflunomide generic. During this therapy, there is a lower need for BAs and targeted synthetic DMARDs. The priority problem is to train general practitioners in methods for the early detection of RA and to set up schools for these patients.

Keywords: rheumatoid arthritis; disease-modifying antirheumatic drugs; biologic drugs; methotrexate, leflunomide.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedrarheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV. Rheumatoid arthritis: problems of treatment at the present stage. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):65–70.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-65-70

Еще недавно лечение ревматоидного артрита (РА) при отсутствии современного арсенала лекарственных средств и четкой концепции не позволяло стабильно подавлять активность и прогрессирование заболевания, что часто приводило к инвалидизации пациентов с РА в первые 5 лет болезни [1]. Сегодня благодаря появлению эффективных препаратов для лечения РА, новых классификационных критериев ACR (American College of Rheumatology)/EULAR (European League Against Rheumatism) 2010 г. [2], внедрению в практику стратегии «Лечение до достижения цели» [3] появилась возможность значительно улучшить результаты терапии — контролировать течение РА и сохранять работоспособность пациентов. В международных и отечественных ре-

комендациях 2017 г. [4, 5] подробно освещены последовательные шаги лечения. Назначение классических синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) в максимально короткие сроки после установления диагноза РА позволяет достичь цели лечения (ремиссии или низкой активности) практически у всех больных. Терапию сБПВП начинают не позднее чем через 3–6 мес с момента появления симптомов поражения суставов (уровень доказательности 1a) [3–5]. При этом важное значение приобретает обучение врачей общей практики, которые должны владеть методами раннего выявления больных РА с целью направления их к ревматологу. В отечественных рекомендациях указаны критерии для выявления больных с по-

О Б З О Р Ы

дозрением на РА [4], EULAR дано определение артралгий, указывающих на развитие РА [6]. Врачу общей практики следует оценить 5 анамнестических параметров (табл. 1), а при осмотре пациента определить, есть ли затруднения при сжатии кисти в кулак, и провести тест поперечного сжатия кисти (или стопы). Как видно из данных табл. 1, при наличии 4 положительных ответов из 7 риск развития РА уже составляет почти 94%, а при наличии 5–7 положительных ответов он равен 100%, что должно служить основанием для направления больного к ревматологу.

Для ревматологов раннее назначение БПВП является обыденным. Хорошо известно, что при отсрочке такой терапии ухудшаются исходы РА. При анализе 14 рандомизированных клинических исследований (РКИ) была оценена частота развития эффекта у 1435 больных с различной длительностью РА (886 получали различные БПВП и 549 – плацебо). Учитывали демографические факторы (пол, возраст), функциональный класс (ФК) по Steinbrocker, клиничко-лабораторные параметры активности болезни: боль, число болезненных суставов (ЧБС), число припухших суставов (ЧПС), СОЭ, индекс HAQ и др. [7]. При любой длительности РА различия в частоте развития эффекта при активном лечении и использовании плацебо были примерно одинаковы – около 30%. По мере увеличения длительности РА эффективность БПВП снижалась: при длительности РА менее 1 года ответили на лечение 52% пациентов, а при давности болезни более 10 лет – до 35%.

По данным наблюдательного исследования трудоспособности большой когорты больных, включенных в Норфолкский регистр (n=384), с помощью регрессионного анализа было установлено, что при начале терапии в первые 6 мес после развития РА риск нарушения функции через 5 лет был в 2 раза меньше, чем при отсроченном начале [8]. По нашим данным, использование сБПВП у больных в первые 5 мес после дебюта РА (1-я группа), через 6–11 мес (2-я группа) и 12–36 мес (3-я группа) приводило к максимальному сохранению функции через 15 лет проспективного наблюдения именно в 1-й группе [9].

Метотрексат (МТ) – препарат «первой линии» при лечении РА. Он должен назначаться всем пациентам с диагнозом РА (уровень доказательности А) и недифференцированным артритом при высокой вероятности развития РА (уровень доказательности С) [4, 10]. МТ обоснованно считается препаратом, с которого следует начинать лечение РА [11], поскольку позволяет эффективно контролировать активность и прогрессирование заболевания [12, 13], причем эффект МТ является дозозависимым [14–16]. При удовлетворительной переносимости препарата мониторинг неблагоприятных реакций (НР) несложен: в начале лечения или при увеличении дозы МТ проводят определение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)/аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, выполняют общий анализ крови. Эти

Таблица 1. Чувствительность и специфичность оценки клинически подозрительных артралгий как фактора риска развития РА

Оцениваемые параметры		
Анамнез		
1. Недавнее возникновение симптомов (<1 года)		
2. Локализация симптомов в мелких суставах		
3. Длительность утренней скованности ≥60 мин		
4. Наибольшая выраженность боли и скованности в утренние часы		
5. Рентгенологически I стадия РА (отсутствие деструкции)		
При осмотре		
6. Затруднение при сжатии кисти в кулак		
7. Положительный (появление боли) тест поперечного сжатия кисти (стопы)		
Число параметров	Чувствительность, %	Специфичность, %
≥1	100	14,1
≥2	98,4	53,8
≥3	90,2	74,4
≥4	70,5	93,6
≥5	32,8	100
≥6	16,4	100
≥7	1,6	100

исследования повторяют каждые 1–1,5 мес до достижения стабильной дозы МТ, затем – раз в 3 мес. Во время каждого визита осуществляют клиническую оценку НР. Лечение МТ следует прервать при повышении концентрации АЛТ/АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) и возобновить в более низкой дозе после нормализации лабораторных показателей. При стойком повышении уровня АСТ/АЛТ >3 ВГН необходимо скорректировать дозу МТ; при сохранении увеличения уровня АСТ/АЛТ >3 ВГН после отмены МТ проводят соответствующие диагностические процедуры.

В последние годы в реальную клиническую практику была внедрена подкожная (п/к) форма МТ (методжект). Раннее назначение п/к формы МТ позволяет значительно уменьшить и необходимость в назначении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). По нашим данным [17], использование методжекта в первые 6 мес РА в дозе 15 мг/нед привело к появлению первых симптомов улучшения через 4–5 нед у 61 из 67 пациентов, к 8 нед терапии эффект отмечался практически во всех случаях (за исключением 2 больных, у которых МТ был отменен из-за появления гриппоподобного синдрома). Клиническая характеристика больных на момент обращения представлена в табл. 2. Большинство пациентов были среднего возраста (42–65 лет), 9 – старше 65 лет. Длительность РА не превышала 8,5 мес (в среднем 5,3±3,61 мес). Активность РА по DAS28 у 43 (64%) больных была умеренной и у 24 (36%) – высокой. Хотя ФК не был максимальным ни в одном случае, средний индекс HAQ составил 1,83±1,44. Только у 3 больных выявлены единичные эрозии в суставах кистей и стоп, у остальных – сужение суставных щелей (II стадия).

Зная, что эффект п/к формы МТ наступает довольно рано [11], врач должен внимательно оценивать клинические симптомы РА, чтобы зарегистрировать начало уменьшения активности болезни. Важно и пациента настроить на оценку боли, скованности, утомляемости, объяснив

О Б З О Р Ы

Таблица 2. Исходная клиническая характеристика больных ранним РА, получавших МТ (n=67)

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	1/66 (1,5/ 98,5)
Возраст, годы (M±SD)	45,2±16,9
Длительность РА, мес (M±SD)	5,31±3,61
Позитивные по РФ, n (%)	48 (71)
Позитивные по АЦЦП, n (%)	51 (76)
DAS28 (M±SD)	5,63±1,97
Наличие эрозий в суставах кистей и стоп, n (%)	3 (4,5)
ФК, n (%):	
II	29 (43)
III	48 (57)
HAQ (M±SD)	1,83±1,44

ему, что информация о начале действия МТ позволяет продолжать лечение, не увеличивая дозы препарата, так как ее повышение может привести к появлению НР (например, банальной инфекции) и необходимости прерывания терапии с возможным снижением ее эффективности. Признаки улучшения в первые 4–6 нед отсутствовали лишь у 8 (12%) пациентов, при этом доза МТ была увеличена до 20 мг/нед, что привело к развитию эффекта без необходимости дальнейшего ее повышения. Таким образом, информация о начале развития эффекта того или иного БПВП, в частности МТ, дает возможность избежать увеличения дозы симптоматических препаратов – нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и/или глюкокортикоидов (ГК).

Через 3 мес достигнуть цели (низкой активности РА) удалось у 16 пациентов, имевших исходно умеренную степень активности заболевания (24% всех больных и 37% больных с исходно умеренной активностью РА). У остальных больных отмечалась отчетливая тенденция к нарастанию эффекта, поэтому дозу МТ у них не повышали. Через 6 мес терапии высокой степени активности РА не отмечено ни в одном случае, умеренная степень активности установлена у 32 и низкая активность – у 33. К 12 мес у всех больных цель лечения была достигнута: у 12 пациентов наблюдалась ремиссия по DAS28 и критериям ремиссии ACR/EULAR 2010 г. [18], в остальных случаях регистрировалась низкая активность РА. Через 2 года лечения ремис-

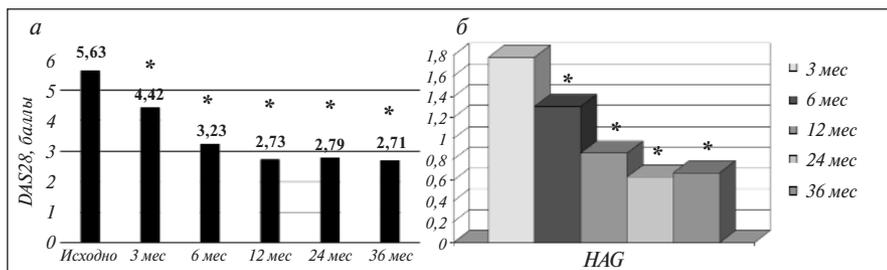


Рис. 1. Динамика DAS28 (а) и HAQ (б) за 36 мес терапии МТ (n=67). * – p<0,001

Таблица 3. Исходная клиническая характеристика больных с длительностью РА ≤ 2 лет, получавших ЛЕФ (ЭЛАФРА; n=125)

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	29/96 (23,2/76,8)
Возраст, годы (M±SD)	48,7±12,9
Длительность РА, мес (M±SD)	11,9±7,8
Позитивные по РФ, n (%)	94 (75,2)
Позитивные по АЦЦП, n (%)	102 (81,6)
Активность, n (%):	
низкая	1 (0,8)
умеренная	44 (35,2)
высокая	80 (64)
DAS28 (M±SD)	5,567±1,068 (min 3,12; max 7,8)
CDAI (M±SD)	31,93±12,2 (min 12,0; max 56,0)
Стадия РА, n (%):	
I	51 (40,8)
II	57 (45,6)
III	7 (13,6)
IV	—
ФК, n (%):	
I	12 (9,6)
II	64 (51,2)
III	49 (39,2)
IV	—

сия наблюдалась у 43% больных и через 3 года – более чем у половины (56 больных, из которых 18 к этому сроку препарат уже не получали, т. е. имели безлекарственную ремиссию, продолжительностью от 12 до 18 мес). Динамика DAS28(СОЭ) и HAQ представлена на рис. 1. При этом отмечено минимальное прогрессирование эрозивного артрита у 18 (27%) больных, что не вызвало стойкого снижения функциональной способности.

Такие позитивные результаты, как достижение и, главное, сохранение стойкой ремиссии, по нашему мнению, связаны с тем, что при ремиссии на фоне терапии в течение 6 мес (в рекомендациях EULAR это постулируется как стойкая ремиссия [5]) лечение в полном объеме продолжается еще как минимум 6 мес и только затем осторожно, под контролем клинических и лабораторных данных, начинается снижение дозы МТ. Сохранение достигнутой цели при отмене БПВП нередко является проблемой, так как отмена БПВП приводит к рецидиву РА. Следует отметить и еще одно обстоятельство: хотя к моменту назначения МТ активность РА по DAS28 у 43 (64%) больных была умеренной и у 24 (36%) – высокой, ГК системно не назначали (а появившееся улучшение связывали именно с эффектом МТ), через 4–6 нед внутрисуставное введение дипроспана потребовалось только 3 больным. Это позволило улучшить общую переносимость терапии и избежать сложностей, связанных с

этим обстоятельством: хотя к моменту назначения МТ активность РА по DAS28 у 43 (64%) больных была умеренной и у 24 (36%) – высокой, ГК системно не назначали (а появившееся улучшение связывали именно с эффектом МТ), через 4–6 нед внутрисуставное введение дипроспана потребовалось только 3 больным. Это позволило улучшить общую переносимость терапии и избежать сложностей, связанных с

О Б З О Р Ы

Таблица 4. Динамика параметров активности РА за 6 мес терапии ЛЕФ (ЭЛАФРА; длительность РА ≤2 лет; M±SD)

Параметр	Исходно (n=125)	Через 6 мес терапии (n=123)	p	Уменьшение активности, %
ЧПС	9,8±5,3	4,27±2,78	0,0000	52,4
ЧБС	10,9±5,2	5,62±3,82	0,0000	48,5
Утренняя скованность, мин	130,9±101,9	46,48±32,18	0,0000 4,43 ⁹	64,5
Боль по ВАШ, мм	59,2±19,1	26,05±14,50	0,0000	56
ОСЗ по ВАШ, мм: пациентом	58,6±19,7	21,01±16,24	0,0000	64,2
врачом	55,0±17,8	18,27±15,9	0,0000	66,8
DAS28	5,567±1,068	3,25±1,42	0,0000	—
СДАИ	31,93±12,2	12,614±7,702	0,0000	—
СОЭ, мм/ч: по Панченкову	32,43±11,54	13,88±7,90	0,0000	57,2
по Вестергрену	46,25±21,39	22,60±12,30	0,0041	51,2
СРБ, мг/л	27,01±21,30	8,401±6,55	0,0000	69
РФ, Ме/л	97,53±88,90	59,624±82,995	0,0000 6,16 ⁸	39,9

Примечание. ОСЗ – общая оценка состояния здоровья.

уменьшением дозы ГК, которые по рекомендациям EULAR и Ассоциации ревматологов России желательно полностью отменить (или снизить дозу) в течение первых 6 мес лечения. Известно, что быстрое уменьшение дозы ГК часто сопровождается активизацией воспаления и, как следствие, необходимостью повторного увеличения дозы.

Переносимость МТ у наших пациентов была хорошей. Из-за НР препарат был отменен в первые 8 нед в 2 случаях (гриппоподобный синдром) и через 3 мес еще в 1 из-за стойкого повышения концентрации сывороточных трансаминаз. У 12 больных отмечались частые простуды, что потребовало только временного перерыва в лечении, у 19 (38%) выявлено транзиторное повышение уровня АЛТ и/или АСТ, но только в 3 наблюдениях нарастание этих параметров было >2 ВГН и необходимости в коррекции лечения не возникло.

Возможности другого БПВП – лефлуномида (ЛЕФ, ЭЛАФРА) – при использовании в относительно ранние сроки болезни (в первые 2 года РА) показаны в 6-месячном проспективном многоцентровом российском исследовании (проведено в условиях реальной клинической практики). В исследовании участвовали 125 пациентов с длительностью РА до 2 лет. Клинико-лабораторные показатели, отражающие активность РА, и индексы активности (DAS28 и CDAI) регистрировали до назначения ЛЕФ и через 6 мес. Через 4, 12 и 24 нед оценивали переносимость препарата по клиническим и лабораторным параметрам: клинический анализ крови, общий анализ мочи, уровень АЛТ, АСТ, а также эффективность терапии по оценке врача (выраженный, сомнительный эффект и его отсутствие). Преобладали женщины среднего возраста, преимущественно серопозитивные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; табл. 3). Средняя длительность РА составила 11,9±7,8 мес. Отмеча-

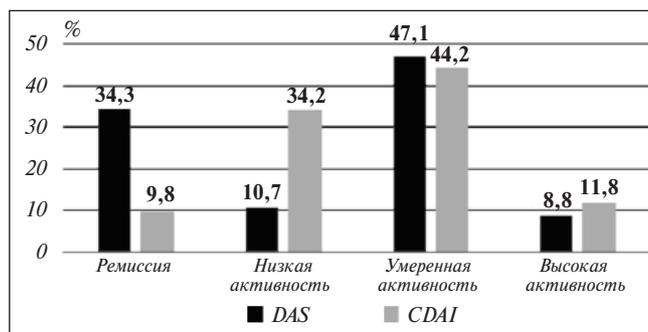


Рис. 2. Степень активности РА через 6 мес терапии ЛЕФ (ЭЛАФРА) по индексам DAS и CDAI (n=123)

лись преимущественно умеренная и высокая степени активности РА, так что средние значения и DAS28, и CDAI были высокими – 5,567±1,068 и 31,93±12,2 соответственно. В 86,4% случаев определялась I–II стадия РА и в 13,6% – III. Преимущественно (60,8%) регистрировался I–II ФК.

Завершили 6-месячный курс лечения 123 (98,4%) из 125 пациентов, динамика показателей активности РА к началу терапии ЛЕФ и через 6 мес представлена в табл. 4. Через 4 нед терапии эффект отсутствовал только у 8,9% больных, выраженный эффект по оценке врача отмечался у 54,1%.

Динамика индексов DAS28 и CDAI за 6 мес лечения представлена на рис. 2. Через 6 мес DAS28 был оценен у 123 пациентов: у 41 (33,3%) из них значения DAS28 соответствовали ремиссии, у 13 (10,6%) – низкой активности РА, у 58 (47,2%) – умеренной и у 11 (8,9%) они превышали 5,1. Индекс CDAI через 6 мес лечения ЛЕФ был оценен у 102 пациентов: ремиссия зарегистрирована у 10 (9,8%) из них, низкая активность у 35 (34,2%), умеренная – у 45 (44,2%) и высокая – у 12 (11,8%). Общая эффективность терапии ЛЕФ за

ОБЗОРЫ

Таблица 5. *Общая эффективность терапии ЛЕФ (ЭЛАФРА) по оценке врача, n (%)*

	Эффект терапии		
	Через 4 нед (n=122)*	Через 12 нед (n=123)	Через 24 нед (n=123)
Выраженный	66 (54,1)	111 (90,2)	119 (96,7)
Сомнительный	46 (37,7)	11 (8,9)	3 (2,4)
Отсутствует	10 (8,2)	1 (0,9)	1 (0,9)

*Одна больная на осмотр через 4 нед не явилась.

6 мес по оценке врача приведена в табл. 5. Эффект развился уже через 4 нед терапии у большинства больных (90,2%). Через 12 нед выраженный эффект наблюдался в 96,7% случаев и отсутствовал только у 1 больного. К концу исследования (через 24 нед) у большинства пациентов (96,7%) врачом отмечен выраженный эффект терапии.

НР возникли у единичных больных и в большинстве случаев не привели к отмене препарата. Основная часть НР возникла в ранние сроки терапии: через 4 нед – у 6,5% больных, затем их частота снижалась. ЛЕФ был отменен через 6 мес терапии только у 1 пациента из-за непереносимости (диарея).

Таким образом, назначение сБПВП в ранние сроки РА приводит к быстрому снижению активности болезни и достижению цели терапии (ремиссии или низкой активности) через 6 мес у большинства пациентов. Соответственно, снижается и потребность в ГИБП, что, несомненно, имеет экономическое и организационное значение, так как потребности регионов в ГИБП не всегда полностью удовлетворяются. Естественно, добиться 100% достижения цели у всех больных невозможно, в части случаев отмечается неэффективность и/или непереносимость последовательно назначаемых сБПВП. У таких пациентов используют ГИБП или таргетный синтетический БПВП (тсБПВП) тофацитиниб. В соответствии с современными международными и нацио-

нальными рекомендациями [4, 5] первым препаратом может быть любой ГИБП или тсБПВП. В отечественных рекомендациях [4] определены особенности выбора разных ГИБП (либо нежелательности назначения их в отдельных клинических ситуациях), основанные на результатах РКИ и опыте ревматологов разных стран (данные национальных регистров). Для всех этих лекарственных средств показана

возможность достижения положительного результата при неэффективности МТ и других сБПВП, а также замены первого ГИБП (или тсБПВП) на другой и замены оригинального ГИБП на биосимиляр без ухудшения эффективности или переносимости [19]. Пока нет данных о возможности переключения между разными биосимилярами одного оригинального ГИБП.

Заключение. В настоящее время имеется большой арсенал высокоэффективных лекарственных средств для лечения РА, в практику внедрены стратегические принципы ведения больных РА. Не до конца решены проблемы обучения врачей общей практики методам своевременной диагностики РА, а также взаимоотношений между медицинскими работниками и больными. Понятно, что в условиях короткого амбулаторного приема у ревматолога недостаточно времени для обсуждения с больным целей терапии, его роли в лечении, возможностей современной ревматологии и пр. Для решения этой проблемы под эгидой EULAR начата реализация программы treat to target Connect, проводятся школы для больных РА в различных регионах Российской Федерации. Трудности же возникают при задержке с установлением диагноза и назначением терапии при ведении больных врачами общей практики (в условиях дефицита ревматологов), при злоупотреблении симптоматическими средствами, переносимость которых хуже, чем сБПВП.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонова ВА, Фоломеева ОМ, Эрлес ШФ. Социальная значимость заболеваний ревматического круга в России. Научно-практическая ревматология. 2002;40(1):5-8. [Nasonova VA, Folomeeva OM, Erdes ShF. Social importance of rheumatic diseases in Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2002;40(1):5-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2002-740
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis classification criteria/ An American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
- Smolen J, Aletaha D, Bijlsma J, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9.
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЕОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. *Rheumatology*]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p.]
- Smolen J, Landeve R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715. Epub 2017 Mar 6.
- Van Steenberg HW, Aletaha D, Bevaart-van de Voorde LJ, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):491-496. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209846. Epub 2016 Oct 6.
- Lard LR, 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 Oct 15;111(6):446-51.
- Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, et al. Reduced disability at five years with early treatment of inflammatory polyarthritis. Results from a large observational cohort, using propensity models to adjust for disease severity. *Arthritis Rheum*. 2001 May;44(5):1033-42.
- Чичасова НВ, Каневская МЗ, Имамединова ГР и др. Отдаленные исходы ревматоидного артрита в зависимости от сроков начала терапии базисными противовоспалительными препаратами. Научно-практическая ревматология. 2010;48(3):23-30. [Chichasova NV, Kanevskaya MZ, Imametdinova GR, et al. Long-term outcomes in rheumatoid arthritis in relation to the time after the initiation of basic anti-inflammatory drug therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(3):23-30. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-439
- Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций

О Б З О Р Ы

по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477-94. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: Recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-russian public organization «Association of rheumatologists of Russia» – 2014 (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494

11. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-33. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: new facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433

12. Donanue KE, Gartlenhar G, Jonas DE, et al. Systematic review: comparative effec-

tiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2008 Jan 15;148(2):124-34. Epub 2007 Nov 19.

13. Salliot C, Van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1100-4. doi: 10.1136/ard.2008.093690. Epub 2008 Dec 5.

14. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, et al. Methotrexate as the «anchor drug» for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Sep-Oct;21(5 Suppl 31):S179-85.

15. Molina JT, Garcia FJ, Alen JC, et al. Recommendations for the use of methotrexate in rheumatoid arthritis: up and down scaling of the dose and administration routes. *Reumatol Clin*. 2015 Jan-Feb;11(1):3-8. doi: 10.1016/j.reuma.2014.02.012. Epub 2014 Apr 18.

16. Visser K, Van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a sys-

tematic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jul;68(7):1094-9. doi: 10.1136/ard.2008.092668. Epub 2008 Nov 25.

17. Чичасова НВ. Возможности достижения максимального эффекта при контролируемом лечении ревматоидного артрита в реальной практике. Лечащий врач. 2015;(7):29-33. [Chichasova NV. The possibility of achieving the maximum effect in the controlled treatment of rheumatoid arthritis in real practice. *Lechashchii vrach*. 2015;(7):29-33. (In Russ.)].

18. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Provisional Definition of remission in Rheumatoid Arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):573-86. doi: 10.1002/art.30129.

19. Kay J, Shoels MM, Dorner T, et al. Consensus-based recommendations for the use of biosimilars to treat rheumatological diseases. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):165-174. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211937. Epub 2017 Sep 2.

Поступила 16.08.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.