

B. Combe
 R. Landewe
 C. Lukas
 H.D. Bolosiu
 F. Breedveld
 M. Dougados
 P. Emery
 G. Ferraccioli
 J.M.W. Hazes
 L. Klareskog
 K. Machold
 E. Martin-Mola
 H. Nielsen
 A. Silman
 J. Smolen and H. Yazici

Ключевые слова: ранний артрит, лечение, комитет экспертов.

РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ АНТИРЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИГИ (EULAR) ПО ЛЕЧЕНИЮ ПРИ РАННЕМ АРТРИТЕ: ОТЧЕТ СПЕЦИАЛЬНОЙ КОМИССИИ ПОСТОЯННОГО КОМИТЕТА ПО МЕЖДУНАРОДНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ, ВКЛЮЧАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ (ESCISIT)*

Резюме. *Цель.* Сформулировать рекомендации EULAR по лечению пациентов с ранним артритом.

Методы. В соответствии с процедурой, стандартизированной EULAR, специальной комиссией рассмотрены доказательно обоснованные подходы, а также подходы, базирующиеся на мнении экспертов. Основную группу составили 14 ревматологов, представляющих 10 европейских стран. Группа сосредоточила свое внимание на особенностях течения артрита, целевой группе, определении, особенностях лечения. Каждому участнику было предложено внести наиболее интересные предложения по лечению при раннем артрите или раннем ревматоидном артрите. Для обработки были отобраны 15 предложений для дальнейшего изучения модифицированным методом Дельфи.

Был проведен систематический обзор литературы. Доказательная база была классифицирована согласно общепринятому принципу. Рекомендации сформулированы на основе изучаемых вопросов, а также результатах обзора литературы. Силу рекомендаций оценивали на основании категории доказательной базы, а также мнения экспертов.

Результаты. Дальнейшему изучению подлежали 15 исследуемых вопросов, охватывающих полный спектр лечения при раннем артрите. Были выявлены и оценены 284 исследования. В кратком изложении отобраны и представлены 12 рекомендаций по лечению при раннем артрите. Отобранные предложения включали выявление, направление, диагноз, прогноз, классификацию и лечение при раннем артрите (информирование, образование, нефармакологические вмешательства, фармакологическое лечение и мониторинг течения заболевания). На основании мнения экспертов как важные и требующие дальнейшего изучения были определены 11 рекомендаций.

Вывод. 12 ключевых рекомендаций по лечению при раннем артрите или раннем ревматоидном артрите разработаны на основании данных доказательной медицины и консенсусе экспертов.

Определение ревматоидного артрита (РА) часто является неокончательным. На сегодняшний день чаще используется описание симметричного, персистирующего и деструктивного полиартрита, связанного с ревматоидным фактором и/или положительными результатами определения антител к циклическому цитрулиновому пептиду (АЦЦП). Ранее

установление диагноза осложняется отсутствием специфических тестов и диагностических критериев (Visser H., 2005). На практике ранний воспалительный артрит часто является недифференцированным (Dixon N.G., Symmons D.P.M., 2005). Ранний артрит может перейти в установленный РА, другую артропатию, может разрешиться спонтанно

*Перевод статьи, опубликованной в журнале «Annals of the Rheumatic Diseases», 2007, 66: 34–45, выполнен Ю.В. Белявской (Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины) при содействии представительства компании «Шеринг-Плау» в Украине.

но или остаться недифференцированным. Для лучшей оценки диагноза и исхода артрита было предложено в первую очередь установить воспалительный характер артрита, далее исключить известные причинно обусловленные артриты (например при системной красной волчанке, псориатический артрит, серонегативные спондилоартропатии и др.) и, наконец, оценить риск развития персистирующего и/или эрозивного необратимого артрита и только затем подбирать оптимальную терапевтическую стратегию (Huizinga T.W. et al., 2002; Dixon N.G., Symmons D.P.M., 2005). Хотя прогноз раннего артрита остается тяжелым и нерешенным вопросом, с определенной точностью предположить об исходе артрита может помочь комбинация биологических и рентгенологических критериев.

В последние несколько лет развитие новых эффективных терапевтических подходов, утверждение современных концепций определили необходимость разработки руководства по лечению раннего артрита. Новые болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП), а также комбинации БМАРП продемонстрировали свою способность замедлять прогрессирование заболевания (Sharp J.T. et al., 2000; Landewe R.B. et al., 2002; Korpela M. et al., 2004; de Vries-Bouwstra J.K. et al., 2004). Более того, биологическая терапия оказалась способной на быстрый и длительный контроль заболевания, с впечатляющим влиянием на профилактику суставной деструкции (Lipsky P.E. et al., 2000; Keystone E.C. et al., 2004; Klareskog L. et al., 2004). **Высокую степень доказательности на сегодняшний день имеет утверждение, что очень раннее применение эффективных БМАРП (предпочтительно до появления первых рентгенологических признаков эрозий) предотвращает дальнейшее поражение суставов и развитие нетрудоспособности (Lard L.R. et al., 2001; Bukhari M.A. et al., 2003; Neil V.P. et al., 2004). Оценка и тщательный мониторинг пациентов с ранним артритом являются основными в оптимальном подборе терапевтических стратегий (de Vries-Bouwstra J.K. et al., 2004; Grigor C. et al., 2004). Однако лечение раннего артрита включает не только медикаментозные средства, поскольку идеальные терапевтические подходы должны основываться на соответствующей оценке прогноза течения заболевания.**

Потенциальным ограничением является то, что лечение раннего РА отличается в разных странах, среди разных врачей (ревматологов и врачей общей практики) и учреждений (госпитали университетов, частная практика и т.д.), в связи с различиями в культуре, основах здравоохранения, предпочтений врачей, пациентов, а также схожих причин. Цель работы данной специальной комиссии — сформулировать и достичь консенсуса для создания рекомендаций с целью улучшения лечения раннего артрита. Для использовались EULAR стандартизированные процедуры для разработки, оценки, распространения и выполнения рекомендаций (Dougados M. et al., 2004).

МЕТОДЫ

Стандартная процедура EULAR предусматривала дискуссию среди экспертов по предмету, целевой популяции и оптимальному определению термина «лечение» с последующей разработкой консенсуса, основанного на доступных текущих данных литературы (доказательно обоснованной), а также на мнении экспертов. С целью создания рекомендаций был сформирован международный комитет экспертов.

Комитет экспертов

Комитет экспертов составили 14 ревматологов и 1 специалист по исследованиям из 10 стран Европы. Все эксперты на протяжении продолжительного времени входят в состав клиник раннего артрита и/или принимают участие в клинических исследованиях по раннему артриту. После дискуссии группа проголосовала за определение предмета процесса (ранний недифференцированный артрит со склонностью к переходу в персистирующий или эрозивный артрит) и целевой популяции (ревматологи, врачи общей практики, студенты-медики), точного определения значения термина «лечение» («все организационные, диагностические, медицинские и образовательные процедуры для пациентов, обратившихся за помощью по поводу артрита периферического сустава»).

Для дальнейшего изучения были отобраны для обработки методикой Дельфи 15 специфических рекомендаций. Эти рекомендации касались выявления артрита, направления, установления диагноза, прогноза, классификации, информирования, образования, нефармакологических вмешательств, фармакологического лечения и мониторинга течения заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Отобранные вопросы для изучения при помощи поиска литературы

1. «Что такое клинический дебют раннего артрита, который должен распознать врач общей практики и с которым должен направить к ревматологу?»
2. «Насколько рано пациенты с артритом должны обращаться за медицинской помощью?»
3. «Какие диагностические процедуры необходимо провести для подтверждения раннего синовита?»
4. «Какие минимальные диагностические обследования следует пройти пациенту для исключения других заболеваний?»
5. «Какие обследования должен пройти пациент с установленным диагнозом раннего артрита с целью определения прогноза заболевания?»
6. «Возможно ли заменить определение заболевания (РА, персистирующий артрит) прогностическими терминами, такими как «персистирующий» или «персистирующий и эрозивный?»
7. «Какова эффективность нефармакологических вмешательств в сравнении с медикаментозным лечением раннего артрита?» **NB: большинство информации касается установленного диагноза РА.**
8. «Каким образом должна предоставляться информация (путь ведения пациента) при раннем артрите?»
9. «Являются ли нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП – традиционные и/или коксибы) более эффективными (эффективность в отношении токсичности), чем анальгетики (в том числе опиоидные) при раннем артрите?» **NB: нет клинических исследований при раннем артрите.**
10. «Какое значение имеет назначение (внутрисуставные и/или системные) кортикостероидов для лечения раннего артрита?»

11. «Является ли раннее назначение терапии БМАРП более эффективным, чем отсроченное при раннем артрите?»
12. «Является ли агрессивная терапия (например комбинированная терапия с/без кортикостероидов) более эффективной, чем менее агрессивное лечение (например монотерапия) при раннем артрите?»
13. «Может ли быть определено оптимальное время начала (количество недель артрита) лечения пациентов с ранним артритом?»
14. «Возможно ли достижение консенсуса при выборе определенных стратегий назначения БМАРП при раннем артрите?»
15. «Возможно ли достижение консенсуса по поводу необходимости мониторинга активности заболевания, рентгенологического прогрессирования, функционального состояния. Если да, то каким образом и насколько часто?»

Доказательно обоснованный подход

Систематический обзор проводили в системах PubMed, Medline, CINAHL и Кокрановской библиотеке. Были включены все публикации на английском языке вплоть до января 2005 г. Последующий отбор осуществлялся на основе анализа названия и/или резюме публикации. Поскольку темы широко варьировали, систематическую бальную оценку не использовали.

Категории доказательности классифицировали согласно принципу P.G. Shekelle и соавторы (1999). Он включает иерархию доказательности зависимости от дизайна исследования в нисходящей последовательности (табл. 2). На все поставленные вопросы ответы давали с использованием наилучших данных доказательной медицины. Приблизительный эффект лечения оценивали по возможности при помощи определения размера эффекта и 95% доверительного интервала (ДИ); для определения исходов по активности заболевания и степени структурного поражения в сравнении с плацебо или активным контролем. Расценивали размер эффекта как маленький при значении 0,2, при значении в пределах 0,5 как умеренный, а при значении более 0,8 как большой.

Таблица 2

Категории доказательности (Shekelle P.G. et al., 1999)

Ia Доказательная база из метаанализов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
Ib Доказательная база из хотя бы 1 РКИ
IIa Доказательная база из хотя бы 1 контролируемого исследования без рандомизации
IIb Доказательная база из хотя бы 1 типового квазиэкспериментального исследования
III Доказательная база из описательных исследований, таких как сравнительные, корреляционные, исследования случай – контроль
IV Доказательная база из отчетов комитетов экспертов, мнения или клинического опыта авторитетных специалистов, или и то, и др.

Подход к мнению экспертов

Результаты поиска литературы были резюмированы, собраны в единое целое и распространены в комитете экспертов в сопровождении уровня доказательности. Был подготовлен перечень из 15 рекомендаций, где они были объединены по исследуемому вопросу (мнению экспертов) и результатам поиска литературы (доказательно обоснованной базы). Этот перечень рекомендаций был сформулирован как основа для обсуждения во время второй встречи. После дискуссии и голосования комитет экспертов в конце концов остановился на 12 окончательных рекомендациях по лечению

раннего артрита. В дальнейшем комитет экспертов сформулировал перечень рекомендаций для будущих исследований. Рекомендации сформулированы в лаконичных предложениях. Сила рекомендаций согласно категорий доказательности (табл. 3) и знаний экспертов была классифицирована следующим образом: уровень А (наивысший), D (самый низкий) и одобрена комитетом экспертов.

Таблица 3

Сила рекомендаций (Shekelle P.G. et al., 1999)

- A – прямо основанные на I уровне доказательности
- B – прямо основанные на II уровне доказательности или экстраполированные из категории I уровня доказательности
- C – прямо основанные на III уровне доказательности или экстраполированные из категории I или II уровня доказательности
- D – прямо основанные на IV уровне доказательности или экстраполированные из категории II или III уровня доказательности

РЕЗУЛЬТАТЫ

Доказательно обоснованный подход

В ходе проведенного поиска выявлено большое количество публикаций, в большей или меньшей степени посвященных артриту. После исключения публикаций и статей, не относящихся к исследуемым вопросам, 284 работы передано для дальнейшего изучения. Они включали отчеты по мета-анализам, РКИ, контролируемым исследованиям, обзорным исследованиям, сравнительным исследованиям, случай-контролируемым исследованиям, перекрестно-секционным обзорам, систематическим обзорам, а также отчетам и мнению экспертов. Поскольку оригинальные статьи о раннем артрите или раннем РА отсутствовали по таким темам, как нефармакологическая терапия или симптоматические исследования, изучению подвергались некоторые важные публикации по уже установленному РА, а именно 10 Кокрановских обзоров.

Оценка рекомендаций

Был подведен итог окончательно принятых 12 рекомендаций, предложенных комитетом экспертов (табл. 4). Сила каждой рекомендации представлена в табл. 5. Рекомендации расположены в порядке представленных тем без определения силы согласно очередности.

Таблица 4

Окончательные рекомендации по лечению пациентов с ранним артритом на основании доказательного обоснования и мнения экспертов

1. Артрит характеризуется распуханием суставов, связанным с болью или скованностью. Пациенты с артритом >1 сустава подлежат осмотру ревматолога оптимально в течение 6 нед после появления симптомов.
2. Клиническое обследование является методом выбора для определения синовита. В сомнительных случаях полезными для диагностики синовита могут быть ультразвук, доплеровское сканирование или магнитно-резонансная томография (МРТ).
3. Исключение других заболеваний, кроме РА, требует тщательного сбора анамнеза, клинического обследования, а также целесообразно включение хотя бы одного из следующих лабораторных обследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, уровень трансаминазы, антинуклеарные антитела.
4. Каждому пациенту с ранним артритом, посещающему ревматолога, необходимо определить следующие факторы, прогнозирующие развитие персистирующего или эрозивного артрита: количество болезненных и припухших суставов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) или

- С-реактивный протеин (СРП), уровень ревматоидного фактора, АЦЦП, рентгенологическое выявление эрозий.
- Пациентам с риском развития персистирующего и/или эрозивного артрита как можно раньше следует назначать БМАРП, даже если они пока не соответствуют принятым классификационным критериям для ревматологического заболевания.
 - Крайне важным является информирование пациента о заболевании, его терапии и исходе. Образовательные программы, цель которых борьба с нетрудоспособностью, обусловленной болевым синдромом, и поддержание трудоспособности можно расценивать как полезное дополнительное средство.
 - НПВП можно рассматривать как симптоматическое средство для пациентов после оценки их гастроинтестинального, почечного и кардиоваскулярного статуса.
 - Системные глюкокортикоиды уменьшают выраженность болевого синдрома и распухание суставов, их следует рассматривать как (в основном временную) дополнительную терапию и часть стратегии назначения БМАРП. Внутрисуставное введение глюкокортикоидов является средством уменьшения выраженности местных симптомов воспаления.
 - Среди БМАРП метотрексат рассматривают как ведущий препарат, его необходимо применять в первую очередь у пациентов с риском развития персистирующего заболевания.
 - Главная цель терапии БМАРП – достижение ремиссии. Регулярный мониторинг активности заболевания и побочных эффектов должен быть руководством для выбора и изменения терапевтической стратегии (БМАРП, включая биологические).
 - Нефармакологические вмешательства, например динамические упражнения, трудотерапию, гидротерапию, можно рассматривать как дополнение к лечению фармацевтическими средствами у пациентов с ранним артритом.
 - Мониторинг активности заболевания включает количество болезненных и припухших суставов, оценку активности болезни пациентом и врачом, СОЭ, СРП. Оценка активности артрита следует проводить 1 раз в 3 мес до достижения ремиссии. Структурные изменения необходимо оценивать по рентгенографии кистей и стоп каждые 6–12 мес на протяжении нескольких первых лет болезни. Функциональную оценку следует использовать в дополнение к мониторингу активности заболевания и оценки структурных поражений.

Таблица 5

Сила рекомендаций

Рекомендация	Количество исследований	Уровень доказательности	Сила рекомендации
1. Раннее выявление	35	IV	B
2. Диагностика синовита	30	II B	C
3. Минимум диагностических процедур	–	–	D
4. Прогноз персистирующего и эрозивного артрита	45	III	C
5. Раннее начало терапии	27	IA	A
6. Информирование пациента	26	IA/IV	B
7. НПВП	11	IA	B
8. Системные и внутрисуставные глюкокортикоиды	21	IA	A
9. Метотрексат как ведущий препарат	24	IA	A
10. Стратегии лечения	22	IV	B
11. Нефармакологические процедуры	32	IA	B
12. Регулярный мониторинг	11	IA	A

1. Артрит характеризуется распуханием суставов, связанным с болью или скованностью. Пациенты с артритом >1 сустава требуют осмотра ревматологом оптимально в течение 6 мес после появления симптомов.

Хотя уровень доказательности, поддерживающий содержание данной рекомендации, достаточно низкий (категория III или IV), было достигнуто общее согласие, что должна быть включена рекомендация, рассматривающая выявление артрита или раннее направление пациента. Распухание

сустава, не связанное с травмой или костным отеком, рекомендовано расценивать как ранний артрит, особенно если при этом выявлено поражение как минимум 2 суставов и/или утренняя скованность >30 мин и/или поражением пястно-фаланговых и/или плюснефаланговых суставов (Masi A.T., 1983; Emery P. et al., 2002; Schumacher H.R. et al., 2004). Поражение суставов кистей или стоп может быть также выявлено путем положительного теста «бокового сжатия» (Emery P. et al., 2002; Visser H. et al., 2002) (категория III).

Один систематический обзор (Anderson J.J. et al., 2000), несколько РКИ (Buckland-Wright J.C. et al., 1993; Egsmose C. et al., 1995; van der Heide A. et al., 1996; Tsakonas E. et al., 2000) и ряд проспективных исследований (Lard L.R. et al., 2001; Bukhari M.A. et al., 2003; Nell V.P. et al., 2004; van Aken J. et al., 2004) продемонстрировали лучший исход артрита в случае раннего применения терапии. Оценить роль отсрочки начала лечения на исход артрита достаточно сложно. Основываясь на литературной доказательной базе, а также клиническом опыте членов комитета, было рекомендовано, что ревматологическое медикаментозное лечение необходимо начинать как можно раньше после возникновения жалоб, которые были объяснены комитетом в данной рекомендации фразой «оптимально на протяжении 6 нед». Результаты нескольких сравнительных исследований (Ward M.M. et al., 1993; Criswell L.A. et al., 1997; Solomon D.H. et al., 1997; Houssien D.A. et al., 1998; Yelin E.H. et al., 1998; Irvine S. et al., 1999; Hernandez-Garsia C. et al., 2000) свидетельствуют о лучшем функциональном статусе при раннем начале терапии БМАРП ревматологами, которое следовательно определяет то, что пациентам с клиническими проявлениями артрита необходимо как можно раньше направлять к ревматологу (Emery P. et al., 2002).

2. Клиническое обследование является методом выбора для определения синовита. В сомнительных случаях полезными для диагностики синовита могут быть ультразвук, доплеровское сканирование и МРТ.

Комитет экспертов был единодушен в том, что клиническое обследование до сих пор является «золотым» стандартом в определении синовита. Но это не исключает высоких визуализирующих свойств методов по выявлению синовита даже с большей чувствительностью. Ультрасонография (УС) и доплеровское сканирование позволяют оценить синовит с помощью определения толщины синовиальной оболочки воспаленных суставов, синовиальной сумки или оболочек сухожильев. Результаты двух контролируемых исследований свидетельствуют о высокой чувствительности УС в сравнении с клиническим исследованием для определения синовита коленных суставов (Kane D. et al., 2003; Szkudlarek M. et al., 2003). Но при помощи УС и доплеровского сканирования сложно выявлять синовит мелких суставов кистей и стоп (Szkudlarek M. et al., 2004) (категория III). Научная доказательная база по клинической ценности использования УС

у пациентов с ранним артритом ограничена. В одном контролируемом исследовании и нескольких сравнительных исследований доказано, что МРТ более чувствительный метод в определении синовита и эрозий по сравнению с клиническим исследованием и рентгенографией при раннем РА (Forslind K. et al., 1997; Klarlund M. et al., 2000; Sugimoto H. et al., 2000). Данная доказательная база предполагает, что выявления МРТ (синовит, костный отек, костные эрозии) могут прогнозировать более позднее рентгенологическое прогрессирование (McQueen F.M. et al., 2001; McQueen F.M. et al., 2003). Тем не менее уровень доказательности достаточно низкий, а изменения, аналогичные незначительному синовиту или маленьким костным эрозиям, могут быть случайно выявлены и у здоровых лиц, что вызывает определенные вопросы в отношении специфичности данной техники (Ejbjerg V. et al., 2004). **Вопросы по стандартизации и достоверности МРТ — на стадии изучения.**

Комитет экспертов предположил, что МРТ и УС — многообещающие методики, которые могут быть весомыми при установлении диагноза, определении прогноза и терапевтического мониторинга раннего артрита. Однако их использование до сих пор на уровне экспериментального, иногда даже спорного, а заслуги в рутинной клинической практике до сих пор не определены.

3. Исключение других заболеваний, кроме РА, требует тщательного сбора анамнеза и клинического обследования, а также целесообразно включение хотя бы одного из следующих лабораторных обследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, уровень трансаминазы, антинуклеарные антитела.

Данная рекомендация основывается только на мнении экспертов. Поскольку экспериментальная доказательная база из подходящих по дизайну клинических исследований отсутствует, группа предположила, что «хорошая клиническая практика» и «высокий уровень обучения» являются достаточными для рекомендации данного тезиса, поэтому поиск литературы по данному вопросу не проводили. С целью исключения пациентов, у которых артрит может перейти в какое-либо другое заболевание, кроме РА, с другими прогнозом и лечением (например системные заболевания соединительной ткани, реактивный артрит, инфекционный артрит и др.), комитет предложил минимум диагностических процедур, включающий тщательный сбор анамнеза, клинический осмотр, общий анализ крови, уровень трансаминазы, общий анализ мочи и антинуклеарные антитела.

Среди диагностических процедуры могут быть определение уровня мочевой кислоты, обследование на исключение болезни Лайма, парвовирусной инфекции, мазки из уретры, шейки матки; антибактериальная серология, тесты на гепатит В и С, рентгенография органов грудной клетки. Тесты на определение СОЭ, СРП, ревматоидный фактор и АЦЦП были исключены из данной рекомендации, поскольку они более близки к степени воспале-

ния и (прогнозу) тяжести артрита, чем к установлению диагноза.

4. Каждому пациенту с ранним артритом, possessing следующему ревматологу, необходимо определить следующие факторы, прогнозирующие развитие персистирующего или эрозивного артрита: количество болезненных и припухших суставов, СОЭ или СРП, уровень ревматоидного фактора, АЦЦП, рентгенологическое выявление эрозий.

После исключения других заболеваний, кроме РА, третьим шагом в диагностических процедурах должно быть определение наличия у пациентов риска развития персистирующего и/или эрозивного артрита. Эту прогностическую модель рассматривают как решающую для определения оптимальной терапевтической стратегии. Изучено 45 исследований, оценивающих прогностические факторы при раннем артритe (n=5), раннем РА (n=40). Все исследования относились к категории обзорных или случай-контролируемых (категория III). Большинство прогностических факторов анализировали в этих исследованиях мультивариантным образом, так что независимый вклад каждого мог быть оценен. В большинстве этих исследований прогнозируемой переменной была рентгенологическая прогрессия. Наличие IgM или IgA ревматоидного фактора (Feigenbaum S.L. et al., 1979; Kaarela K., 1985; van der Heijde D.M. et al., 1992; van Zeben D. et al., 1993; Combe B. et al., 1995; van der Heide A. et al., 1995; van Leeuwen M.A. et al., 1995; Brennan P. et al., 1996; Mottonen T. et al., 1998; Harrison B., Symmons D. et al., 2000; Kroot E.J. et al., 2000; Combe B. et al., 2001; Jansen L.M. et al., 2001; Bukhari M. et al., 2002; Visser H. et al., 2002; Guillemin F. et al., 2003; Dixey J. et al., 2004; Paulus H.E. et al., 2004), высокий уровень СОЭ, СРП (Kaarela K., 1985; Combe B. et al., 1995; van Leeuwen M.A. et al., 1995; Mottonen T. et al., 1998; Combe D. et al., 2001; Bukhari M. et al., 2002; Guillemin F. et al., 2003; McQueen F.M. et al., 2003; Dixey J. et al., 2004) и раннее появление эрозий на рентгенограммах (Kaarela K., 1985; van der Heide A. et al., 1995; van Leeuwen M.A. et al., 1995; Kroot E.J. et al., 2000; Combe B. et al., 2001; Jansen L.M. et al., 2001; Visser H. et al., 2002; Goronzy J.J. et al., 2004; Paulus H.E. et al., 2004) согласно некоторым сообщениям независимо прогнозируют отдаленное рентгенологическое прогрессирование. Количество припухших суставов вероятно больше коррелирует с рентгенологической прогрессией в сравнении с количеством болезненных суставов (Kaarela K., 1985; van Zeben D. et al., 1993; van Leeuwen M.A. et al., 1995; Brennan P. et al., 1996; Visser H. et al., 2002; Dixey J. et al., 2004). Недавно несколько исследований продемонстрировали, что наличие АЦЦП также является независимым прогностическим фактором рентгенологического прогрессирования как при раннем артритe, так и при раннем РА (Kroot E.J. et al., 2000; Visser H. et al., 2002; Meyer O. et al., 2003; Vencovsky J. et al., 2003; Forslind K. et al., 2004; Goronzy J.J. et al., 2004; Kastbom A. et al., 2004). Наличие HLA-DRB1*0401 и

DRB1*0404 также связано с поражением суставов в различных этнических группах (van Leeuwen M.A. et al., 1995; Combe B. et al., 2001; Goronzy J.J. et al., 2004). Данная связь является дозозависимой, поскольку у пациентов с 2 РА-ассоциированными генами рентгенологическая деструкция больше по сравнению с пациентами, неассоциированными с данными аллелями (Combe B. et al., 2001; Goronzy J.J. et al., 2004). **HLADRB1*01 ген** самостоятельно не связан с тяжестью РА. Однако когда DRB1*04 гены были включены в логистический регрессионный анализ, они нечасто способствовали объяснению вариации в модели, что делает DRB1-генотипирование менее подходящим средством для прогностических целей. Установлено, что продолжительность табакокурения является чувствительным и определяющим фактором прогрессирования заболевания при РА, но данная переменная не очень часто исследуется и отбирается как независимый параметр мультивариантного анализа.

Изменения на МРТ также могут представлять прогностический интерес (McQueen F.M. et al., 2001; McQueen F.M. et al., 2003). В целом отдельные переменные имеют ограниченную прогностическую ценность, но известны несколько сообщений с попыткой разработать прогностическую модель в комбинации с наиболее надежными маркерами (van der Heijde D.M. et al., 1992; van Zeben D. et al., 1993; Combe B. et al., 2001; Visser H. et al., 2002). Хотя некоторые из этих моделей выглядят многообещающими, разработка более устойчивой модели, легко использованной в клинической практике, до сих пор проводится.

5. Пациентам с риском развития персистирующего и/или эрозивного артрита как можно раньше следует назначать БМАРП, даже если они пока не соответствуют принятым классификационным критериям для ревматологического заболевания.

Результаты 4 исследований (категория III) свидетельствуют, что ранний артрит в дебюте преимущественно является недифференцированным (Zeidler H. et al., 1989; Wolfe F. et al., 1993; Hulsemann J.L. et al., 1995; Kotake S. et al., 1997), а 6 исследований (категория III), что классификационные критерии для установленного заболевания дискриминировали свою ценность в ранние месяцы заболевания РА (Harrison B.J. et al., 1998; Green M. et al., 1999; Wiles N. et al., 1999; Saroux A. et al., 2001; Bukhari M. et al., 2002; Machold K.P. et al., 2002). Недавние исследования показали, что костные эрозии возникают на ранних стадиях РА и более чем у 80% пациентов с продолжительностью заболевания <2 лет могут быть рентгенологические признаки суставного поражения. Концепция «окна возможности» по эффективному лечению недавно установленного РА, поддерживается данными 1 метаанализа (Anderson J.J. et al., 2000), 6 РКИ (Buckland-Wright J.C. et al., 1993; Egsmose C. et al., 1995; van der Heide A. et al., 1996; Tsakonas E. et al., 2000; Choy E.H. et al., 2002; Mottonen T. et al., 2002)

и несколько сравнительными и обзорными исследованиями (Lard L.R. et al., 2001; Wiles N.J. et al., 2001; Bukhari M.A. et al., 2003; Verstappen S.M. et al., 2003; Nell V.P. et al., 2004; van Aken J. et al., 2004). Среди пациентов с недавно установленным диагнозом «полиартрит», у тех, кто применял терапию БМАРП на ранних стадиях, отмечали лучший исход в отношении рентгенологической прогрессии, функциональной трудоспособности в сравнении с теми, у которых терапия БМАРП была отложена на несколько месяцев (Buckland-Wright J.C. et al., 1993; Lard L.R. et al., 2001; Mottonen T. et al., 2002; Bukhari M.A. et al., 2003; Nell V.P. et al., 2004; van Aken J. et al., 2004). **Результаты метаанализа** по данным 1435 пациентов также подтверждают эту концепцию: продолжительность заболевания на момент начала терапии БМАРП является основным предиктором ответа на терапию БМАРП (Anderson J.J. et al., 2000).

6. Крайне важным является информирование пациента о заболевании, его терапии и исходе. Образовательные программы, цель которых борьба с нетрудоспособностью, обусловленной болевым синдромом, и поддержание трудоспособности можно расценивать как полезное дополнительное средство.

Предоставление информации должно быть неотъемлемой частью терапии при хроническом заболевании. Комитет экспертов предположил, что информирование пациента относительно артрита, его терапии, исхода очень важно. Результаты 3 РКИ свидетельствуют, что письменная информация способна повысить уровень знаний о заболевании (Gibbs S. et al., 1990; Barlow J.H. Wright C.C., 1998; Hill J. Bird H., 2003). Данные 1 систематического обзора (Riemsma R.P. et al., 2003), 4 РКИ (Taal E. et al., 1993; Fries J.F. et al., 1997; Lorig K. et al., 1999; Barlow J.H. et al., 2000) и 2 контролируемых исследований (Barlow J.H., Barefoot J., 1996; Hammond A., Freeman K., 2001) подтверждают, что самообразовательные программы приводят к улучшению клинического исхода пациентов с РА, к непродолжительному влиянию на нетрудоспособность, количество болезненных суставов, общую оценку заболевания пациентом, ощущение тревоги, депрессию, однако не имеют достоверного продолжительного преимущества (Riemsma R.P. et al., 2003). Имеется слабая доказательная база в отношении преимуществ группового образования в сравнении с индивидуальным образованием (категория IV) (Barlow J.H., Barefoot J., 1996; Taal E. et al., 1997).

В целом информирование пациента рассматривается как важная составляющая, а преимущества образовательных программ доказаны в клинических исследованиях. Тем не менее, по мнению комитета экспертов, сложно доказать приоритетность индивидуальных образовательных программ, поскольку они демонстрируют только непродолжительные преимущества и имеют межнациональные и культурные особенности. Важно помнить, что специфические цели при раннем артрите не

достигнуты, поэтому требуется проведение дальнейших исследований.

7. НПВП можно рассматривать как симптоматическое средство для пациентов после оценки их гастроинтестинального, почечного и кардиоваскулярного статуса.

Существенная доказательная база, включающая Кокрановский обзор при установленном РА, но не при раннем РА, свидетельствует, что традиционные и селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2, НПВП являются более эффективными по сравнению с простыми анальгетиками в уменьшении выраженности признаков и симптомов активного заболевания (категория 1a) (Garner S. et al., 2002; Wienscke T., Gotzsche P.C., 2004). Некоторые данные не рассчитаны относительно размера эффекта НПВП в сравнении с анальгетиками у пациентов с РА.

Однако существует риск развития гастроинтестинальных (ГИ), почечных и кардиоваскулярных побочных эффектов НПВП. Замена традиционных НПВП на селективные ингибиторы ЦОГ-2 или дополнительное применение гастропротекторных средств (мизопростол, H₂-блокаторы или ингибиторы протонного насоса в двойной дозе) к классическим НПВП способно достоверно снизить ГИ-осложнения, такие как вероятность возникновения ГИ-кровотечения (категория 1a) (Rostom A. et al., 2003). Однако продолжительный прием селективных ингибиторов ЦОГ-2 приводит к повышению риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (Bresalier R. et al., 2005; Solomon S.D. et al., 2005). Вероятно, этот повышенный кардиоваскулярный риск не ограничивается только приемом селективных ингибиторов ЦОГ-2, а относится ко всей группе НПВП. В результате этого U.S. Food and Drug Administration и European Medicines Agency уменьшили перечень рекомендаций по использованию этой группы препаратов. Среди других они рекомендовали минимально возможный курс лечения и противопоказания для пациентов групп риска. Комитет экспертов считает, что нет причины предполагать, что данные наблюдения не могут быть экстраполированы на ранний артрит. Пациенты с симптомами раннего артрита должны принимать НПВП после оценки ГИ, почечного и кардиоваскулярного статуса.

8. Системные глюкокортикоиды уменьшают выраженность болевого синдрома и распухание суставов, их следует рассматривать как (в основном временную) дополнительную терапию и часть стратегии назначения БМАРП. Внутрисуставное введение глюкокортикоидов является средством уменьшения выраженности местных симптомов воспаления.

Несколько РКИ и 3 систематических обзора продемонстрировали, что системное применение глюкокортикоидов в низких дозах, в эквиваленте преднизолона ≤ 10 мг/сут, является эффективным краткосрочным средством уменьшения выраженности проявлений и симптомов у пациентов с РА (Corkill M.M. et al., 1990; Hansen T.M. et al.,

1990; van Gestel A.M. et al., 1995; Saag K.G. et al., 1996; Svensson B. et al., 2003; Gotzsche P.C., Johansen H.K., 2004). Результаты недавнего открытого исследования с участием 100 пациентов с недифференцированным артритом свидетельствуют, что одноразовое внутримышечное или внутрисуставное введение стероидов способно даже индуцировать ремиссию (Quinn M.A. et al., 2003), хотя официальной доказательной базы данной стратегии недостаточно.

В дополнение и вопреки спорным данным стероиды являются вполне эффективными для замедления рентгенологической прогрессии как при раннем, так и установленном РА. В РКИ у пациентов с РА продолжительностью заболевания < 2 лет J.R. Kirwan и соавторы (1995) сообщили о преимуществах и эффективности 2-летнего продолжительного лечения преднизолоном в дозе 7,5 мг/сут в отношении рентгенологической прогрессии по сравнению со стандартным ведением этих пациентов без преднизолона. В РКИ у пациентов с РА продолжительностью заболевания < 1 года, van A.A. Everdingen и соавторы (2002) сравнили терапию преднизолоном с лечением НПВП. Только применение сульфасалазина допускалось дизайном данного исследования (но только спустя 6 мес) в качестве патогенетического средства. В группе пациентов, применявших преднизолон, отмечали меньшую рентгенологическую прогрессию на 12-м и 24-м месяце. Размер эффекта стероидов в низких дозах по индексу Ларсена в сравнении с симптоматическим лечением в этих двух исследованиях был только 0,28 и 0,26 соответственно на 24-м месяце наблюдения. Эти результаты подтверждены данными другого РКИ (Rau R. et al., 2000) и 2 исследованиями при раннем РА, которые показали, что комбинированная терапия, включающая стероиды была более эффективной в отношении рентгенологического прогрессирования по сравнению с терапией только БМАРП, однако оценить специфические преимущества применением только стероидов в этих исследованиях невозможно (Boers M. et al., 1997; Landewe R.B. et al., 2002; Korpela M. et al., 2004). Но были опубликованы не только положительные данные. H.E. Paulus и соавторы (2000) не смогли доказать эффективность преднизолона в дозе ≤ 5 мг/сут, на рентгенологическую прогрессию в субанализе 3-летнего РКИ в сравнении с этодролоком и ибупрофеном у 824 пациентов. В недавнем РКИ, проведенном H.A. Capell и соавторами (2004), не установлено какой-либо достоверной разницы при оценке 2-летней рентгенологической прогрессии между преднизолоном в дозе 7 мг/сут и плацебо. В дополнение субанализ 2 недавних исследований новых БМАРП не показал каких-либо дополнительных преимуществ применения преднизолона в низких дозах по отношению к рентгенологической прогрессии (Bathon J.M. et al., 2000; Sharp J.T. et al., 2000).

Непродолжительные положительные эффекты внутрисуставного введения кортикостероидов в уменьшении выраженности локальных симптомов

воспаления у пациентов с РА установлены в 2 РКИ (Proudman S.M. et al., 2000; Conaghan P.G. et al., 2003). Было высказано предположение, что среди всех внутримышечных кортикостероидов триамсинолона гексацетон является наиболее эффективным (Zulian F. et al., 2004).

В целом системные глюкокортикостероиды либо самостоятельно, либо как часть БМАРП комбинированной стратегии являются эффективным средством непродолжительного облегчения признаков и симптомов и, вероятно, эффективны в замедлении рентгенологической прогрессии как при раннем, так и при достоверно установленном РА. Системное применение кортикостероидов при раннем артрите официально не изучали. Вероятно, что терапия кортикостероидами является временной стратегией из-за риска развития побочных эффектов, таких как увеличение массы тела, гипертензия, диабет, катаракта и остеопороз, которые требуют не только тщательного мониторинга, но и соответствующей профилактики. Более того, долгосрочная безопасность глюкокортикоидов в низких дозах неизвестна.

Внутрисуставное введение стероидов может быть эффективным в качестве дополнения к БМАРП с целью уменьшения выраженности локальной суставной симптоматики. До сих пор не существует доказательной базы, что внутрисуставные или внутримышечные стероиды способны менять течение раннего артрита.

9. Среди БМАРП метотрексат рассматривают как ведущий препарат, его необходимо применять в первую очередь у пациентов с риском развития персистирующего заболевания.

В основе этого утверждения лежат результаты метаанализа среди пациентов с установленным диагнозом РА, который показывает на достоверно более низкий уровень отмены метотрексата (MTX) в сравнении с другими БМАРП (однако лефлуномид и блокаторы TNF не учитывали) (Maetzel A. et al., 2000). Клиническая эффективность MTX доказана в нескольких РКИ. Эти РКИ сопровождались наблюдательными исследованиями, в которых установлено, что MTX является эффективным на протяжении длительных промежутков времени, а также то, что MTX имеет лучший профиль токсичности по сравнению с другими БМАРП (Pincus T. et al., 1992; Wienblatt M.E. et al., 1985; 1994; Menninger H. et al., 1998). Важно то, что MTX является одним из первых традиционных БМАРП с доказанным эффективным влиянием на рентгенологическое прогрессирование РА (Sharp J.T. et al., 2000). При раннем РА на 2; 12 и 18-м месяце данные РКИ не показали преимущества MTX перед другими БМАРП, такими как сульфасалазин (Haagsma C.J. et al., 1997; Dougados M. et al., 1999). Однако недавние РКИ по изучению блокаторов TNF продемонстрировали, что MTX является таким же эффективным, как и монотерапия блокаторами TNF у пациентов с ранним (продолжительность заболевания — менее 3 мес) тяжелым РА (Bathon J.M. et al., 2000; Breedveld F.C. et al., 2006).

Важным аргументом, позволяющим рассматривать MTX в качестве препарата первой линии, является то, что он при необходимости может быть скомбинирован с препаратами биологической терапии. Это выяснилось в ходе РКИ, продемонстрировавших более высокую эффективность комбинации препаратов, блокирующих TNF с метотрексатом, по сравнению с монотерапией (Klareskog L. et al., 2004; St Clair E.W. et al. 2004; Quinn M.A. et al., 2005; Breedveld F.C. et al., 2006). Комбинация MTX с блокаторами TNF обуславливает максимальный терапевтический эффект, отмечаемый на сегодняшний день как при раннем, так и установленном РА. Комбинация MTX с сульфасалазином не показала преимуществ в сравнении с лечением каждым препаратом отдельно (Haagsma C.J. et al., 1997; Dougados M. et al., 1999). Несмотря на интересные сообщения (Tugwell P. et al., 1995; Boers M. et al., 1997; Mottonen T. et al., 1999; Proudman S.M. et al., 2000; Genovese M.C. et al., 2002; Kremer J.M. et al., 2002; Landwede R.B. et al., 2002; Gerards A.H. et al., 2003; Marchesoni A. et al., 2003; Osiri M. et al., 2003; de Vries-Bouwstra J.K. et al., 2004; Puolakka K. et al., 2004), требует дальнейшего изучения вопрос о том, является ли комбинация MTX с другими БМАРП более эффективной по сравнению с монотерапией.

Лефлуномид, и в меньшей степени сульфасалазин, оказывает схожую клиническую эффективность, как и MTX, при установленном и недавно диагностированном артрите (категория Ia) (Osiri M. et al., 2003). Лефлуномид является таким же эффективным средством, как и MTX, замедления рентгенологического прогрессирования заболевания (Sharp J.T. et al., 2000). Сульфасалазин, в отличие от лефлуномида и MTX, менее эффективен в плане более отдаленных эффектов.

Таким образом, MTX является препаратом первой линии при РА как в монотерапии, так и в комбинации с традиционными и/или препаратами-блокаторами TNF у большей части пациентов с РА.

Однако официальной доказательной базы о приоритетности MTX как препарата выбора среди БМАРП при раннем артрите и/или раннем РА недостаточно, ввиду этого комитет экспертов рекомендует начинать лечение с MTX (кроме случаев наличия противопоказаний) при риске развития персистирующего и/или эрозивного артрита. Данная рекомендация основывается на клинической и рентгенологической эффективности, относительно преимущественном профиле токсичности, а также на его приоритетных свойствах в комбинированной терапии. Лефлуномид, и в меньшей степени сульфасалазин, рассматривают как наилучшие альтернативы MTX.

10. Главная цель терапии БМАРП — достижение ремиссии. Регулярный мониторинг активности заболевания и побочных эффектов должны быть руководством для выбора и изменения терапевтической стратегии (БМАРП, включая биологические).

Внедрение новых препаратов, способных контролировать прогрессирование заболевания, а также подтверждение того, что БМАРП являются более эффективными в этом направлении при наиболее раннем применении, обусловило изменение целей терапии при раннем артрите, а также раннем РА. Целью терапии на сегодня является достижение ремиссии для предотвращения структурного поражения и продления трудоспособности пациента.

Одной из недавно разработанных терапевтических стратегий в лечении РА является раннее использование комбинированной терапии с традиционными БМАРП (интенсивная терапия). У нескольких РКИ установили, что комбинирование 2 препаратов (большая часть МТХ-сульфасалазин, МТХ-циклоспорин) при раннем РА обуславливает спорные результаты как в отношении клинической эффективности, так и доказательной базы по рентгенологическому прогрессированию (Tugwell P. et al., 1995; Naagsma C.J. et al., 1997; Dougados M. et al., 1999; Proudman S.M. et al., 2000; Gerards A.H. et al., 2003; Marchesoni A. et al., 2003). Тем не менее комбинация МТХ и сульфасалазина с высокими дозами стероидов в терапевтической стратегии постепенного снижения дозы (COBRA) обусловила отдаленное влияние на рентгенологическое прогрессирование по сравнению с монотерапией сульфасалазином у 155 пациентов с ранним РА (категория Ib) (Boers M. et al., 1997; Landwede R.B. et al., 2002). Эти результаты согласуются с данными FIN-RACo-исследования у 197 пациентов с РА, установленными за последние 2 года, в котором случайным образом назначали или четырехкомпонентную терапию — МТХ, сульфасалазин, гидроксихлорокин и преднизолон (5 мг/сут), или монотерапию БМАРП (Mottonen T. et al., 1999; Korpela M. et al., 2004; Puolakka K. et al., 2004). После 18 мес у большинства пациентов, применяющих комбинированную терапию, отмечено состояние ремиссии. После 5 лет в группе комбинированной терапии были менее выраженные изменения в отношении рентгенологического прогрессирования, нетрудоспособности по сравнению с пациентами, находящимися на монотерапии. Тем не менее в обоих исследованиях не проводили отдельного наблюдения по монотерапии БМАРП и стероидам. Концепция раннего интенсивного вмешательства в течение персистирующего артрита, которое может основательно повлиять на отдаленное рентгенологическое прогрессирование, поддерживается данными недавно проведенных 4 РКИ по блокаторам ТНФ при раннем РА. У пациентов с продолжительностью заболевания менее 3 лет использование препаратов с ТНФ блокирующими свойствами (адалинумаб, этанерсепт или инфликсимаб), особенно в комбинации с МТХ, выявило повышенный уровень клинической ремиссии и замедление рентгенологического прогрессирования по сравнению с монотерапией МТХ (Genovese M.C. et al., 2002; St Clair E.W. et al., 2004; Quinn M.A. et al., 2005; Breedveld F.C. et al., 2006). Размер эффекта этой комбинации в сравнении с монотерапией МТХ

относительно общего рентгенологического индекса у пациентов с ранним РА варьировал от 0,42 до 0,96. Эти результаты согласуются с данными нескольких РКИ при установленном РА, демонстрирующих, что интенсивная терапия при комбинировании традиционных БМАРП и стероидов или биологическая терапия в комбинации с МТХ могут обеспечить лучшую клиническую или рентгенологическую эффективность в сравнении с монотерапией (Lipsky P.E. et al., 2000; Keystone E.C. et al., 2004; Klareskog L. et al., 2004).

В дополнение в недавно проведенных РКИ сравнивали 4 терапевтические стратегии при раннем РА, включая прогрессивную последовательную монотерапию с постепенным повышением дозы, тройную стратегию постепенного снижения дозы с МТХ, сульфасалазином и преднизолоном в высокой дозе, а также стратегию инфликсимаб плюс МТХ (de Vries-Bouwstra J.K. et al., 2004). Обе группы с начальной интенсивной терапией (комбинация или группа инфликсимаба) показали быстрый клинический ответ и лучший рентгенологический исход по сравнению с последовательной монотерапией или терапией с постепенным повышением дозы БМАРП групп.

В исследовании TICORA (Grigor C. et al., 2004) пациентам с ранним РА случайным образом назначали либо интенсивную терапию с целью достижения более низкого уровня активности заболевания (DAS44<2,4) — состояния, более близкого к ремиссии, либо обычную стратегию, принятую в клинической практике. В группе пациентов, получающих интенсивную терапию, развилось рентгенологическое прогрессирование меньшей степени по сравнению с контрольной группой после 18 мес наблюдения, что указывает на наличие связи между ремиссией (или низкой активностью заболевания) и дальнейшей деструкцией суставов (категория Ib). Другие данные указывают на необходимость достижения клинической ремиссии с целью контроля течения заболевания, а именно отдаленные наблюдения за двумя датскими когортами, в которых установлена положительная связь между активностью заболевания (DAS и DAS28) и рентгенологическим прогрессированием после учета временных эффектов и исходных предикторов рентгенологической деструкции и их взаимосвязи со временем (Welsing P.M. et al., 2004) (категория III). В исследованиях PREMIER (Breedveld F.C. et al., 2006), и ASPIRE (St Clair E.W. et al., 2004), а также TEMPO (вопреки проведению при установленном РА) (Klareskog L. et al., 2004; van der Heijde D. et al., 2005) достигнутая клиническая ремиссия и ее более высокие уровни ассоциировались с лучшими показателями замедления рентгенологического прогрессирования (возможно, даже восстановления) и физической функциональности.

Таким образом, ранняя интенсивная терапия обеспечивает лучший исход у пациентов с недавно установленным РА, но главным образом у пациентов с тяжелым течением заболеванием, чем монотерапия БМАРП, включая МТХ (St Clair E.W. et al.,

2004). Следовательно, проанализировав соотношение риска и эффективности данных стратегий, можно сказать, что оптимальной тактикой является исходная монотерапия БМАРП с МТХ (или лефлуномид или сульфасалазин). Тем не менее комитет экспертов отмечает, что существует достаточно данных доказательной базы, что позволяет допустить использование современных комбинаций с/без биологических агентов.

Также получена непрямая доказательная база по результатам нескольких РКИ и наблюдательных исследований, что ремиссия связана с лучшими показателями рентгенологического исхода или сохранения функциональной способности. Поскольку существует мнение, что поддержание ремиссии является так же важно, как и ее достижение, очевиден тот факт, что активность заболевания следует тщательно мониторировать, при необходимости корректируя терапию БМАРП или стратегию (проведение оценочных испытаний). Первые исследования, поддерживающие данную точку зрения, были опубликованы недавно (Grigor C. et al., 2004).

11. Нефармакологические вмешательства, например динамические упражнения, трудотерапию, гидротерапию, можно рассматривать как дополнение к лечению фармацевтическими средствами у пациентов с ранним артритом.

Эффекты нефармакологических терапевтических средств при раннем артрите не изучали, они могут быть только экстраполированы из результатов нескольких РКИ и 8 Кокрановских обзоров при установленном артрите. Данные РКИ свидетельствуют, что специфические суставные динамические упражнения могут улучшить силу и физическую функцию при РА без эффективного влияния на боль и активность заболевания (van den Ende C.H. et al., 2000). Однако оптимальный комплекс упражнений до этого времени не разработан. В результатах 1 недавнего проведенного РКИ и в Кокрановском обзоре сообщали о положительном эффекте трудотерапии на функциональную способность и самообслуживание, но без влияния на активность заболевания (van den Ende C.H. et al., 2000; Steultjens E.M. et al., 2004). Гидротерапию у пациентов с РА оценивали в 2 недавних метаанализах (Verhagen A.P. et al., 2003; Karagulle M.Z. et al., 2004) с положительными эффектами, но с недостаточной доказательной базой в пользу данной рекомендации.

В 9 РКИ изучали эффективность диет. Результаты являются достаточно спорными, поскольку диеты и дизайны исследований широко варьировали и большинство клинических исследований по диетам включали только тщательно отобранных и высоко мотивированных пациентов. Проведено 1 исследование продолжительностью 1 год с рандомизированными 66 пациентами для изучения вегетарианской диеты без глутеина или хорошо сбалансированной невегетарианской диеты. Пациенты, придерживающиеся вегетарианской диеты, отмечали достоверно лучшие эффекты относительно большинства клинических показателей, включая ответ ACR20, по сравнению с пациентами не-

вегетарианской группы (Hafstrom I. et al., 2001). В 2 других РКИ выявили положительный эффект вегетарианской диеты на интенсивность боли и параметры активности заболевания (Kjeldsen-Kragh J. et al., 1991; Kjeldsen-Kragh J., 1999). Некоторые другие нефармакологические вмешательства также изучали у пациентов с РА. Акупунктура, лазеротерапия, использование компрессионных перчаток, чрескожная неврологическая электростимуляция, ультразвук, термотерапия, использование супинаторов и ортезов, гомеопатия являются примерами нефармакологических вмешательств, по которым в РКИ были получены достаточно спорные результаты (Brosseau L. et al., 2000; Casimiro L. et al., 2002; Robinson V. et al., 2002; Egan M. et al., 2003). При наличии положительного эффекта РКИ демонстрировали непродолжительное уменьшение выраженности боли, большее, чем эффект относительно активности заболевания.

Таким образом, некоторые нефармакологические вмешательства, такие как динамические трудотерапия, гидротерапия, показали бесспорные, часто симптомоблегчающие эффекты при установленном РА. Существует только ограниченная доказательная база, что вегетарианская диета может оказывать умеренное влияние на симптоматику. Эффективность нефармакологических вмешательств при раннем артрите официально не оценивали, поэтому не существует каких-либо четких доказательств в отношении того, что они могут улучшить отдаленный исход, например рентгенологическое прогрессирование. Однако комитет экспертов считает, что нефармакологические вмешательства необходимо использовать как дополнение к фармакологической терапии у пациентов с ранним артритом.

12. Мониторинг активности заболевания включает количество болезненных и припухших суставов, оценку активности болезни пациентом и врачом, СОЭ, СРП. Оценка активности артрита следует проводить 1 раз в 3 мес до достижения ремиссии. Структурные изменения необходимо оценивать по рентгенографии кистей и стоп каждые 6–12 мес на протяжении нескольких первых лет болезни. Функциональную оценку следует использовать в дополнение к мониторингу активности заболевания и оценки структурных поражений.

Данное утверждение подтверждают результаты как минимум 3 РКИ (de Vries-Bouwstra J.K. et al., 2004; Fransen J. et al., 2004; Grigor C. et al., 2004;). В исследовании TICORA пациентам с недавно установленным РА случайным образом назначали терапию обычными БМАРП, применяемыми ревматологами, или интенсивную терапию с ежемесячной оценкой клинической активности заболевания (Grigor C. et al., 2004). В последней группе лечение значительно интенсифицировалось использованием и/или комбинацией препаратов в случае, если размер эффекта относительно активности заболевания, определяемый по DAS44 < 2,4, был недостаточным. Данная интенсивная страте-

гия рассматривается как достоверно более эффективная во время всех визитов наблюдения на протяжении первых 18 мес с учетом как клинической симптоматики, так и рентгенологического прогрессирования.

Интенсивная терапия с проведением регулярного мониторинга **DAS28** или **DAS44** связана с лучшим исходом, полученным в 2 недавних клинических исследованиях (de Vries-Bouwstra J.K. et al., 2004; Fransen J. et al., 2004), обоснованное применение других сложных индексов также может быть использовано в качестве мониторинга активности заболевания с соответствующей степенью достоверности (Smolen J.S. et al., 2003). **Отсутствует доказательная база по подходящим по дизайну клинических исследованиям для поддержки мониторинга рентгенологического прогрессирования.** Комитет экспертов предполагает, что мониторинг рентгенологического прогрессирования является полезным относительно предмета лечения пациентов с ранним артритом (профилактика суставной деструкции). Наблюдения показывают, что наиболее высокая степень рентгенологического прогрессирования в первые 2 года после установления диагноза, а его оценка является клинически значимой в случае изменения индекса Шарпа на 4 пункта (на протяжении 6 мес наблюдения) и может быть достоверно установлена на групповом уровне через 3–6 мес (Bruynesteyn K. et al., 2004) (категория III). Для облегчения рентгенологического мониторинга рекомендовано использование простого индекса по эрозиям или сужению (SENS), индекса по методу van der Heijde, модифицированного Шарпом и валидизированного для использования в клинической практике (van der Heijde D. et al., 1999).

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные 12 рекомендаций, представленных в краткой форме, основываются на результатах исследований, проведенных до января 2005 г., а также мнении экспертов. Рабочая группа придерживалась стандартизированных процедур EULAR для разработки рекомендаций (Dougados M. et al., 2004). Подобные методики применяли для разработки EULAR-рекомендаций для лечения пациентов с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (Jordan K.M. et al., 2003; Zhang W. et al., 2005). Ранний артрит в большинстве случаев является недифференцированным, основными предметами, вызвавшими интерес, стали диагноз, прогноз и лечение. Поскольку указанные интересные вопросы нельзя рассматривать независимо, комитет экспертов решил сфокусировать свою работу на «раннем недифференцированном артрите с определенной точностью трансформации в персистирующий или эрозивный» и с использованием определения «ведение», что подразумевает процесс, включающий направление, диагноз, прогноз, лечение. В результате данные рекомендации разрабатывали не только для ревматологов, а также для врачей общей практики и студентов медицинских вузов. Типы артрита, не

соответствующие определенным критериям, исключали из наблюдения.

Как ранее указано (Zhang W. et al., 2005), комитет экспертов не оценивал качества исследований широко варьировали, так и из-за гетерогенности выявленных исследований. Комитет предпочел дифференцировать степень доказательности, предоставленной в каждом исследовании, которая базировалась на методологии исследования, и брал эту степень во внимание при обсуждении содержания и силы рекомендаций. Важным во время дискуссий было то, соответствовал ли тип исследования содержанию анализируемого вопроса, положенного в основу поиска литературы. Кроме доказательной базы, полученной из литературы, брали во внимание мнения экспертов и клинический опыт членов комитета экспертов с целью достижения консенсуса при оценке и формулировке силы рекомендаций. Комитет экспертов столкнулся с ограничением в том, что большая часть данных литературы для создания рекомендаций основывалась на результатах исследований среди пациентов с ранним РА или достоверно установленным РА в большей степени, чем на исследованиях при раннем артрите. Несмотря на это ограничение, комитет экспертов считает данные при раннем РА как достаточно сильные и значимые и что они могут быть экстраполированы на «ранний артрит с определенной точностью трансформации в персистирующий и/или эрозивный». Проделав это, комитет экспертов полностью поставил в зависимость классификацию РА к клиническому диагнозу потенциально персистирующего и/или эрозивного артрита, который может быть интерпретирован как нововведение. Этот достаточно новый путь мышления уполномочил рабочую группу отвести главное место основным деталям лечения больного ранним артритом, включая необходимость направления к ревматологу; прогнозу персистирующего или эрозивного артрита; необходимости раннего начала лечения эффективными БМАРП всех пациентов с риском развития персистирующего или эрозивного артрита; ключевой роли МТХ как препарата первой линии; цели терапевтической стратегии — индуцирование ремиссии и предотвращение суставной деструкции; необходимости регулярного мониторинга для аккуратной адаптации стратегии и определения побочных явлений.

Проводя обзор литературы, комитет счел необходимым дальнейшую разработку новых средств для установления раннего точного диагноза и оценки прогноза. Это включает новые визуализирующие и серологические методы, а также прогностические алгоритмы для оценки отдаленного исхода. Недостаточно информации по эффективности нефармакологических вмешательств, роли глюкокортикостероидов, а также сравнительной эффективности и стоимости — эффективности различных стратегических моделей при раннем артрите. Рабочая группа предложила 11 пунктов,

отображающих наиболее важные будущие исследования (табл. 6).

Таблица 6

Программа будущих исследований по мнению экспертов

1. Ультрасонография и доплеровское исследование должны быть валидизированы для диагностики раннего синовита.
2. МТР должно быть валидизировано для диагностики синовита или визуализации эрозий, а также прогноза дальнейшего поражения суставов.
3. Точная классификация и диагностические критерии для раннего РА до сих пор отсутствуют и должны быть разработаны.
4. Доступные прогностические алгоритмы для персистирующего и/или эрозивного артрита, а также продолжительной нетрудоспособности требуют дальнейшей оценки.
5. Необходимыми являются РКИ по нефармакологическим вмешательствам при раннем артрите.
6. Необходимо определить наиболее рациональные и эффективные информационно-образовательные вмешательства и программы упражнений при раннем артрите.
7. Следует оценить роль глюкокортикоидов при очень раннем артрите.
8. Требуется дальнейшего изучения, может ли временное применение глюкокортикоидов предотвратить прогрессирование суставной деформации при раннем артрите.
9. Эффект временного применения интенсивных средств, таких как биологические препараты при раннем артрите, необходимо изучить относительно профилактики эрозий и возможности продолжительной ремиссии заболевания.
10. Терапевтические стратегии при раннем артрите требуют изучения на основании прогностических моделей.
11. Требуются исследования с подходящим дизайном для определения соотношения эффективности и стоимости различных терапевтических стратегий.

Новые эффективные терапевтические средства для РА и новые стратегические концепции терапии РА определенно изменили восприятие лечения при раннем артрите.

Данные рекомендации EULAR для лечения при раннем артрите разработаны на основании недавних терапевтических достижений, а также подтверждают разнообразие доступных терапевтических средств и гетерогенность пациентов, применявших эту терапию. Лечение согласно протоколов достаточно сложное, каждый врач должен выбрать наиболее подходящую стратегию для каждого пациента индивидуально. Рекомендации отображают современные подходы к проблемам раннего артрита, требующего индивидуальных стратегий лечения. В конце концов, существует надежда, что рекомендации будут широко распространены и обсуждены в среде ревматологов, а также врачей другого профиля, занимающихся лечением раннего артрита, а также они помогут улучшить стандарты лечения пациентов с артритом. Очевидно, что данные рекомендации требуют пересмотра через несколько лет с целью включения новых научных данных.

ЛИТЕРАТУРА

Anderson J.J., Wells G., Verhoeven A.C., Felson D.T. (2000) Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum.*, 43: 22–29.

Barlow J.H., Barefoot J. (1996) Group education for people with arthritis. *Patient Educ Couns.*, 27: 257–267.

Barlow J.H., Turner A.P., Wright C.C. (2000) A randomized controlled study of the Arthritis Self-Management Programme in the UK. *Health. Educ. Res.*, 15: 665–680.

Barlow J.H., Wright C.C. (1998) Knowledge in patients with rheumatoid arthritis: a longer term follow-up of a randomized controlled study of patient education leaflets. *Br. J. Rheumatol.*, 37: 373–376.

Bathon J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M., Tesser J.R., Schiff M.H., Keystone E.C. et al. (2000) A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 343: 1586–1593.

Boers M., Verhoeven A.C., Markuse H.M., van de Laar M.A., Westhovens R., van Denderen J.C. et al. (1997) Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 350: 309–318.

Breedveld F.C., Kavanaugh A.F., Cohen S.B., Pavelka K., van Vollenhoven R., Perez J.L. et al. (2006) Early treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab plus methotrexate vs adalimumab alone or methotrexate alone: the PREMIER study. *Arthritis Rheum.*, 54: 26–37.

Brennan P., Harrison B., Barrett E., Chakravarty K., Scott D., Silman A. et al. (1996) A simple algorithm to predict the development of radiological erosions in patients with early rheumatoid arthritis: prospective cohort study. *BMJ*, 313: 471–476.

Bresalier R., Sandler R., Quan H., Bolognese J., Stat M., Oxenius B. et al. (2005) Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.*, 352: 1092–1102.

Brosseau L., Welch V., Wells G., deBie R., Gam A., Harman K. et al. (2000) Low level laser therapy (classes I, II and III) in the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002049.

Bruynesteyn K., Landewe R., van der Linden S., van der Heijde D. (2004) Radiography as primary outcome in rheumatoid arthritis: acceptable sample sizes for trials with 3 months' follow up. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1413–1418.

Buckland-Wright J.C., Clarke G.S., Chikanza I.C., Graham R. (1993) Quantitative microfocal radiography detects changes in erosion area in patients with early rheumatoid arthritis treated with myocisrine. *J. Rheumatol.*, 20: 243–247.

Bukhari M.A., Wiles N.J., Lunt M., Harrison B.J., Scott D.G., Symmons D.P. et al. (2003) Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis Rheum.*, 48: 46–53.

Bukhari M., Lunt M., Harrison B.J., Scott D.G., Symmons D.P., Silman A.J. (2002) Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum.*, 46: 906–912.

Capell H.A., Madhok R., Hunter J.A., Porter D., Morrison E., Larkin J. et al. (2004) Lack of radiological and clinical benefit over two years of low dose prednisolone for rheumatoid arthritis: results of a randomised controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 797–803.

Casimiro L., Brosseau L., Milne S., Robinson V., Wells G., Tugwell P. (2002) Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of RA. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD003788.

Choy E.H., Scott D.L., Kingsley G.H., Williams P., Wojtulewski J., Pappasavvas G. et al. (2002) Treating rheumatoid arthritis early with disease modifying drugs reduces joint damage: a randomised double blind trial of sulphasalazine vs diclofenac sodium. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 20: 351–358.

Combe B., Dougados M., Goupille P., Cantagrel A., Eliaou J.F., Sibilia J. et al. (2001) Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum.*, 44: 1736–1743.

Combe B., Eliaou J.F., Dures J.P., Meyer O., Clot J., Sany J. (1995) Prognostic factors in rheumatoid arthritis. Comparative study of two subsets of patients according to severity of articular damage. *Br. J. Rheumatol.*, 34: 529–534.

Conaghan P.G., O'Connor P., McGonagle D., Astin P., Wakefield R.J., Gibbon W.W. et al. (2003) Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 48: 64–71.

Corkill M.M., Kirkham B.W., Chikanza I.C., Gibson T., Panayi G.S. (1990) Intramuscular depot methylprednisolone induction of

chrysotherapy in rheumatoid arthritis: a 24-week randomized controlled trial. *Br. J. Rheumatol.*, 29: 274–279.

Criswell L.A., Such C.L., Yelin E.H. (1997) Differences in the use of second-line agents and prednisone for treatment of rheumatoid arthritis by rheumatologists and non-rheumatologists. *J. Rheumatol.*, 24: 2283–2290.

de Vries-Bouwstra J.K., Goekoop-Ruiterman Y.P.M., van Zeben D., Breedveld F.C., Dijkmans B.A.C., Hazes J.M.W. et al. (2004) A comparison of clinical and radiological outcomes of four treatment strategies for early rheumatoid arthritis: results of the BeSt trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 63 (suppl. 1): 58.

Dixey J., Solymossy C., Young A. (2004) Is it possible to predict radiological damage in early rheumatoid arthritis (RA)? A report on the occurrence, progression, and prognostic factors of radiological erosions over the first 3 years in 866 patients from the Early RA Study (ERAS). *J. Rheumatol.* (suppl. L), 69: 48–54.

Dixon N.G., Symmons D.P.M. (2005) Does early rheumatoid arthritis exist? Best practice and research. *Clin. Rheumatol.*, 19: 37–54.

Dougados M., Betteridge N., Burmester G.R., Euller-Ziegler L., Guillemin F., Hirvonen J. et al. (2004) EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committee. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1172–1176.

Dougados M., Combe B., Cantagrel A., Goupille P., Olive P., Schattenkirchner M. et al. (1999) 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.*, 58: 220–225.

Egan M., Brosseau L., Farmer M., Ouimet M.A., Rees S., Wells G. et al. (2003) Splints/orthoses in the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD004018.

Egsmose C., Lund B., Borg G., Pettersson H., Berg E., Brodin U. et al. (1995) Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. *J. Rheumatol.*, 22: 2208–2213.

Ejbjerg B., Narvestad E., Rostrup E., Szkudlarek M., Jacobsen S., Thomsen H.S. et al. (2004) Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints in healthy subjects occasionally shows changes resembling erosions and synovitis as seen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 50: 1097–1106.

Emery P., Breedveld F.C., Dougados M., Kalden J.R., Schiff M.H., Smolen J.S. (2002) Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann. Rheum. Dis.*, 61: 290–297.

Feigenbaum S.L., Masi A.T., Kaplan S.B. (1979) Prognosis in rheumatoid arthritis. A longitudinal study of newly diagnosed younger adult patients. *Am. J. Med.*, 66: 377–384.

Forslind K., Ahlmen M., Eberhardt K., Hafstrom I., Svensson B. (2004) Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1090–1095.

Forslind K., Larsson E.M., Johansson A., Svensson B. (1997) Detection of joint pathology by magnetic resonance imaging in patients with early rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 36: 683–688.

Fransen J., Speyer I., Moens H.B., van Riel P. (2004) The effectiveness of systematic monitoring of RA disease activity in daily practice (TRAC): a multicentre cluster-RCT. *Ann. Rheum. Dis.*, 63 (suppl. 1): 84.

Fries J.F., Carey C., McShane D.J. (1997) Patient education in arthritis: randomized controlled trial of a mail-delivered program. *J. Rheumatol.*, 24: 1378–1383.

Garner S., Fidan D., Frankish R., Judd M., Shea B., Towheed T. et al. (2002) Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD003831.

Genovese M.C., Bathon J.M., Martin R.W., Fleischmann R.M., Tesser J.R., Schiff M.H. et al. (2002) Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum.*, 46: 1443–1450.

Gerards A.H., Landewe R.B., Prins A.P., Bruyn G.A., Goei The H.S., Laan R.F. et al. (2003) Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 291–296.

Gibbs S., Waters W.E., George C.F. (1990) Prescription information leaflets: a national survey. *J. R. Soc. Med.*, 83: 292–297.

Goronzy J.J., Matteson E.L., Fulbright J.W., Warrington K.J., Chang-Miller A., Hunder G.G. et al. (2004) Prognostic markers of radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 50: 43–54.

Gotzsche P.C., Johansen H.K. (2004) Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD000189.

Green M., Marzo-Ortega H., McGonagle D., Wakefield R., Proudman S., Conaghan P. et al. (1999) Persistence of mild, early inflammatory arthritis: the importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. *Arthritis Rheum.*, 42: 2184–2188.

Grigor C., Capell H., Stirling A., McMahon A.D., Lock P., Valance R. et al. (2004) Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 364: 263–269.

Guillemin F., Gerard N., van Leeuwen M., Smedstad L.M., Kvien T.K., van den Heuvel W. (2003) Prognostic factors for joint destruction in rheumatoid arthritis: a prospective longitudinal study of 318 patients. *J. Rheumatol.*, 30: 2585–2589.

Haagsma C.J., van Riel P.L., de Jong A.J., van de Putte L.B. (1997) Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br. J. Rheumatol.*, 36: 1082–1088.

Hafstrom I., Ringertz B., Spangberg A., von Zweigbergk L., Brannemark S., Nylander I. et al. (2001) A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens. *Rheumatology (Oxford)*, 40: 1175–1179.

Hammond A., Freeman K. (2001) One-year outcomes of a randomized controlled trial of an educational-behavioural joint protection programme for people with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 40: 1044–1051.

Hammond A., Young A., Kidao R. (2004) A randomized controlled trial of occupational therapy for people with early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 23–30.

Hansen T.M., Kryger P., Elling H., Haar D., Kreutzfeldt M., Ingeman-Nielsen M.W. et al. (1990) Double blind placebo controlled trial of pulse treatment with methylprednisolone combined with disease modifying drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ*, 301: 268–270.

Harrison B., Symmons D. (2000) Early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register with a review of the literature. II. Outcome at three years. *Rheumatology (Oxford)*, 39: 939–949.

Harrison B.J., Symmons D.P., Barrett E.M., Silman A.J. (1998) The performance of the 1987 ARA classification criteria for rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *American Rheumatism Association. J. Rheumatol.*, 25: 2324–2330.

Hernandez-Garcia C., Vargas E., Abasolo L., Lajas C., Bel-lajdell B., Morado I.C. et al. (2000) Lag time between onset of symptoms and access to rheumatology care and DMARD therapy in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 27: 2323–2328.

Hill J., Bird H. (2003) The development and evaluation of a drug information leaflet for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 42: 66–70.

Houssien D.A., Scott D.L. (1998) Early referral and outcome in rheumatoid arthritis. *Scand J. Rheumatol.*, 27: 300–302.

Huizinga T.W., Machold K.P., Breedveld F.C., Lipsky P.E., Smolen J.S. (2002) Criteria for early rheumatoid arthritis: from Bayes' law revisited to new thoughts on pathogenesis. *Arthritis Rheum.*, 46: 1155–1159.

Hulsemann J.L., Zeidler H. (1995) Undifferentiated arthritis in an early synovitis out-patient clinic. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 13: 37–43.

Irvine S., Munro R., Porter D. (1999) Early referral, diagnosis, and treatment of rheumatoid arthritis: evidence for changing medical practice. *Ann. Rheum. Dis.*, 58: 510–513.

Jansen L.M., van der Horst-Bruinsma I.E., van Schaardenburg D., Bezemer P.D., Dijkmans B.A. (2001) Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 60: 924–927.

Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J.W., Dieppe P. et al. (2003) EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 1145–1155.

Kaarela K. (1985) Prognostic factors and diagnostic criteria in early rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 57: 1–54.

Kane D., Balint P.V., Sturrock R.D. (2003) Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 30: 966–971.

Karagulle M.Z., Karagulle M. (2004) Balneotherapy and spa therapy of rheumatic diseases in Turkey: a systematic review. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*, 11: 33–41.

Kastbom A., Strandberg G., Lindroos A., Skogh T. (2004) Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1085–1089.

Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T., Tannenbaum H., Hua Y., Teoh L.S. et al. (2004) Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.*, 50: 1400–1411.

Kirwan J.R. (1995) The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 333: 142–146.

Kjeldsen-Kragh J., Haugen M., Borchgrevink C.F., Laerum E., Eek M., Mowinkel P. et al. (1991) Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 338: 899–902.

Kjeldsen-Kragh J. (1999) Rheumatoid arthritis treated with vegetarian diets. *Am. J. Clin. Nutr.*, 70: 594–600S.

Klareskog L., van der Heijde D., de Jager J.P., Gough A., Kalden J., Malaise M. et al. (2004) Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 363: 675–681.

Klarlund M., Ostergaard M., Jensen K.E., Madsen J.L., Skjoldt H., Lorenzen I. (2000) Magnetic resonance imaging, radiography, and scintigraphy of the finger joints: one year follow up of patients with early arthritis. The TIRA Group. *Ann. Rheum. Dis.*, 59: 521–528.

Korpela M., Laasonen L., Hannonen P., Kautiainen H., Leirisalo-Repo M., Hakala M. et al. (2004) Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACO study. *Arthritis Rheum.*, 50: 2072–2081.

Kotake S., Schumacher H.R., Yarbboro C.H., Arayssi T.K., Pando J.A., Kanik K.S. et al. (1997) *In vivo* gene expression of type 1 and type 2 cytokines in synovial tissues from patients in early stages of rheumatoid, reactive, and undifferentiated arthritis. *Proc. Assoc. Am. Physicians*, 109: 286–301.

Kremer J.M., Genovese M.C., Cannon G.W. et al. (2002) Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable dose of methotrexate. *Ann. Intern. Med.*, 137: 726–733.

Kroot E.J., de Jong B.A., van Leeuwen M.A., Swinkels H., van den Hoogen F.H., van't Hof M. et al. (2000) The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 43: 1831–1835.

Landewe R.B., Boers M., Verhoeven A.C., Westhovens R., van de Laar M.A., Markuse H.M. et al. (2002) COBRA combination

therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum.*, 46: 347–356.

Lard L.R., Visser H., Speyer I., vander Horst-Bruinsma I.E., Zwinderman A.H., Breedveld F.C. et al. (2001) Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am. J. Med.*, 111: 446–451.

Lipsky P.E., van der Heijde D.M., St Clair E.W., Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. (2000) 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.*, 343: 1594–1602.

Lorig K., Gonzalez V.M., Ritter P. (1999) Community-based Spanish language arthritis education program: a randomized trial. *Med. Care*, 37: 957–963.

Machold K.P., Stamm T.A., Eberl G.J., Nell V.K., Dunky A., Uffmann M. et al. (2002) Very recent onset arthritis – clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *J. Rheumatol.*, 29: 2278–2287.

Maetzel A., Wong A., Strand V., Tugwell P., Wells G., Bombardier C. (2000) Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)*, 39: 975–981.

Marchesoni A., Battafarano N., Arreghini M., Panni B., Gallazzi M., Tosi S. (2003) Radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a 12-month randomized controlled study comparing the combination of cyclosporin and methotrexate with methotrexate alone. *Rheumatology (Oxford)*, 42: 1545–1549.

Masi A.T. (1983) Articular patterns in the early course of rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.*, 75: 16–26.

McQueen F.M., Benton N., Crabbe J., Robinson E., Yeoman S., McLean L. et al. (2001) What is the fate of erosions in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using x rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 60: 859–868.

McQueen F.M., Benton N., Perry D., Crabbe J., Robinson E., Yeoman S. et al. (2003) Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 48: 1814–1827.

Menninger H., Herborn G., Sander O., Blechschmidt J., Rau R. (1998) A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 37: 1060–1068.

Meyer O., Labarre C., Dougados M., Goupille P., Cantagrel A., Dubois A. et al. (2003) Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 120–126.

Mottonen T., Hannonen P., Korpela M., Nissila M., Kautiainen H., Ilonen J. et al. (2002) 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.*, 46: 894–898.

Mottonen T., Hannonen P., Leirisalo-Repo M., Nissila M., Kautiainen H., Korpela M. et al. (1999) Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACO trial group. *Lancet*, 353: 1568–1573.

Mottonen T., Paimela L., Leirisalo-Repo M., Kautiainen H., Ilonen J., Hannonen P. (1998) Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with «sawtooth» strategy. *Ann. Rheum. Dis.*, 57: 533–539.

Nell V.P., Machold K.P., Eberl G., Stamm T.A., Uffmann M., Smolen J.S. (2004) Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 43: 906–914.

Osiri M., Shea B., Robinson V., Suarez-Almazor M., Strand V., Tugwell P. et al. (2003) Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD002047.

Ottawa Panel (2004) Evidence-based clinical practice guidelines for therapeutic exercises in the management of rheumatoid arthritis in adults. *Phys. Ther.*, 84: 934–972.

Paulus H.E., Di Primeo D., Sharp J.T., Genant H.K., Weissman B.N., Weisman M.H. et al. (2004) Patient retention and hand-wrist radiograph progression of rheumatoid arthritis during a 3-year prospective study that prohibited disease modifying antirheumatic drugs. *J. Rheumatol.*, 31: 470–481.

Paulus H.E., Di Primeo D., Sanda M., Lynch J.M., Schwartz B.A., Sharp J.T. et al. (2000) Progression of radiographic joint erosion during low dose corticosteroid treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 27: 1632–1637.

Pincus T., Marcum S.B., Callahan L.F. (1992) Longterm drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practices: II. Second line drugs and prednisone. *J. Rheumatol.*, 19: 1885–1894.

Proudman S.M., Conaghan P.G., Richardson C., Griffiths B., Green M.J., McGonagle D. et al. (2000) Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomized study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulfasalazine alone. *Arthritis Rheum.*, 43: 1809–1819.

Puolakka K., Kautiainen H., Mottonen T., Hannonen P., Korpela M., Julkunen H. et al. (2004) Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized followup trial. *Arthritis Rheum.*, 50: 55–62.

Quinn M.A., Conaghan P.G., O'Connor P.J., Karim Z., Greenstein A., Brown A. et al. (2005) Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 52: 27–35.

Quinn M.A., Green M.J., Marzo-Ortega H., Proudman S., Karim Z., Wakefield R.J. et al. (2003) Prognostic factors in a large cohort of patients with early undifferentiated inflammatory arthritis after application of a structured management protocol. *Arthritis Rheum.*, 48: 3039–3045.

Rau R., Wassenberg S., Zeidler H. (2000) Low dose prednisolone therapy (LDPT) retards radiographically detectable destruction in early rheumatoid arthritis – preliminary results of a multicenter, randomized, parallel, double blind study. *Z. Rheumatol.*, 59: 11/90–6 (suppl. 2).

Riemsma R.P., Kirwan J.R., Taal E., Rasker J.J. (2003) Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.*, CD003688.

Robinson V., Brosseau L., Casimiro L., Judd M., Shea B., Wells G. et al. (2002) Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.*, CD002826.

Rostom A., Dubé C., Jolicoeur E., Boucher M., Joyce J. (2003) Gastro-duodenal ulcers associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of preventive pharmacological interventions. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, Technology report, No 38.

Saag K.G., Criswell L.A., Sems K.M., Nettleman M.D., Kolluri S. (1996) Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. *Arthritis Rheum.*, 39: 1818–1825.

Saraux A., Berthelot J.M., Chales G., Le Henaff C., Thorel J.B., Hoang S. et al. (2001) Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum.*, 44: 2485–2491.

Schumacher H.R., Habre W., Meador R., Hsia E.C. (2004) Predictive factors in early arthritis: long-term follow-up. *Semin Arthritis Rheum.*, 33: 264–272.

Sharp J.T., Strand V., Leung H., Hurler F., Loew-Friedrich I. (2000) Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide*

Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum., 43: 495–505.

Shekelle P.G., Woolf S.H., Eccles M., Grimshawn J. (1999) Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ*, 318: 593–596.

Smolen J.S., Breedveld F.C., Schiff M.H., Kalden J.R., Emery P., Ederl G. et al. (2003) A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*, 42: 244–257.

Solomon D.H., Bates D.W., Panush R.S., Katz J.N. (1997) 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.*, 127: 52–60.

Solomon S.D., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Wittes J., Fowler R., Finn P. et al. (2005) The Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N. Engl. J. Med.*, 352: 1071–1080.

St Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S., Maini R.N., Bathon J.M., Emery P. et al. (2004) Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 50: 3432–3443.

Stueltjens E.M., Dekker J., Bouter L.M., van Schaardenburg D., van Kuyk M.A., van den Ende C.H. (2004) Occupational therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.*, CD003114.

Sugimoto H., Takeda A., Hyodoh K. (2000) Early-stage rheumatoid arthritis: prospective study of the effectiveness of MR imaging for diagnosis. *Radiology*, 216: 569–575.

Svensson B., Ahlmen M., Forslund K. (2003) Treatment of early RA in clinical practice: a comparative study of two different DMARD/corticosteroid options. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 21: 327–332.

Szkudlarek M., Court-Payen M., Jacobsen S., Klarlund M., Thomsen H.S., Ostergaard M. (2003) Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 48: 955–962.

Szkudlarek M., Narvestad E., Klarlund M., Court-Payen M., Thomsen H.S., Ostergaard M. (2004) Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum.*, 50: 2103–2112.

Taal E., Rasker J.J., Wiegman O. (1997) Group education for rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum.*, 26: 805–816.

Taal E., Riemsma R.P., Brus H.L., Seydel E.R., Rasker J.J., Wiegman O. (1993) Group education for patients with rheumatoid arthritis. *Patient Educ. Couns.*, 20: 177–187.

Tsakonas E., Fitzgerald A.A., Fitzcharles M.A., Cividino A., Thorne J.C., M'Seffar A. et al. (2000) 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.*, 27: 623–629.

Tugwell P., Pincus T., Yocum D., Stein M., Gluck O., Kraag G., McKendry R., Tesser J., Baker P., Wells G. (1995) Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 333: 137–141.

van Aken J., Lard L.R., le Cessie S., Hazes J.M., Breedveld F.C., Huizinga T.W. (2004) Radiological outcome after four years of early versus delayed treatment strategy in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 274–279.

van Den Ende C.H., Vliet Vlieland T.P., Munneke M., Hazes J.M. (2000) Dynamic exercise therapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD000322.

van der Heide A., Jacobs J.W., Bijlsma J.W., Heurkens A.H., van Booma-Frankfort C., van der Veen M.J. et al. (1996) The effectiveness of early treatment with «second-line» antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 124: 699–707.

van der Heide A., Remme C.A., Hofman D.M., Jacobs J.W., Bijlsma J.W. (1995) Prediction of progression of radiologic damage

in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 38: 1466–1474.

van der Heijde D., Dankert T., Nieman F., Rau R., Boers M. (1999) Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 38: 941–947.

van der Heijde D., Klareskog L., Boers M., Landewe R., Codreanu C., Bolosiu H. et al. (2005) Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 1582–1587.

van der Heijde D.M., van Riel P.L., van Leeuwen M.A., van't Hof M.A., van Rijswijk M.H., van de Putte L.B. (1992) Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br. J. Rheumatol.*, 31: 519–525.

van Everdingen A.A., Jacobs J.W., Siewertsz van Reesema D.R., Bijlsma J.W. (2002) Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.*, 136: 1–12.

van Gestel A.M., Laan R.F., Haagsma C.J., van de Putte L.B., van Riel P.L. (1995) Oral steroids as bridge therapy in rheumatoid arthritis patients starting with parenteral gold. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br. J. Rheumatol.*, 34: 347–351.

van Leeuwen M.A., Westra J., van Riel P.L., Limburg P.C., van Rijswijk M.H. (1995) IgM, IgA, and IgG rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis predictive of radiological progression? *Scand. J. Rheumatol.*, 24: 146–153.

van Zeben D., Hazes J.M., Zwinderman A.H., Vandenbroucke J.P., Breedveld F.C. (1993) Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: results of a followup study. *J. Rheumatol.*, 20: 1288–1296.

Vencovsky J., Machacek S., Sedova L., Kafkova J., Gatterova J., Pesakova V. et al. (2003) Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 427–430.

Verhagen A.P., Bierma-Zeinstra S.M., Cardoso J.R., de Bie R.A., Boers M., de Vet H.C. (2003) Balneotherapy for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD000518.

Verstappen S.M., Jacobs J.W., Bijlsma J.W., Heurkens A.H., van Booma-Frankfort C., Borg E.J. et al. (2003) Five-year followup 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.*, 48: 1797–1807.

Visser H. (2005) Early diagnosis of rheumatoid arthritis. Best practice and research. *Clin. Rheumatol.*, 19: 55–72.

Visser H., le Cessie S., Vos K., Breedveld F.C., Hazes J.M. (2002) How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum.*, 46: 357–365.

Ward M.M., Leigh J.P., Fries J.F. (1993) Progression of functional disability in patients with rheumatoid arthritis. Associations with rheumatology subspecialty care. *Arch. Intern. Med.*, 153: 2229–2237.

Weinblatt M.E., Coblyn J.S., Fox D.A., Fraser P.A., Holdsworth D.E., Glass D.N. et al. (1985) Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 312: 818–822.

Weinblatt M.E., Kaplan H., Germain B.F., Block S., Solomon S.D., Merriman R.C. et al. (1994) Methotrexate in rheumatoid arthritis. A five-year prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.*, 37: 1492–1498.

Welsing P.M., Landewe R.B., van Riel P.L., Boers M., van Gestel A.M., van der Linden S. et al. (2004) The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 50: 2082–2093.

Wienecke T., Gotzsche P.C. (2004) Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD003789.

Wiles N., Symmons D.P., Harrison B., Barrett E., Barrett J.H., Scott D.G. et al. (1999) Estimating the incidence of rheumatoid arthritis: trying to hit a moving target? *Arthritis Rheum.*, 42: 1339–46.

Wiles N.J., Lunt M., Barrett E.M., Bukhari M., Silman A.J., Symmons D.P. et al. (2001) 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.*, 44: 1033–1042.

Wolfe F., Ross K., Hawley D.J., Roberts F.K., Cathey M.A. (1993) The prognosis of rheumatoid arthritis and undifferentiated polyarthritis syndrome in the clinic: a study of 1141 patients. *J. Rheumatol.*, 20: 2005–2009.

Yelin E.H., Such C.L., Criswell L.A., Epstein W.V. (1998) Outcomes for persons with rheumatoid arthritis with a rheumatologist versus a non-rheumatologist as the main physician for this condition. *Med. Care*, 36: 513–522.

Zeidler H., Hulsemann J.L. (1989) Benign polyarthritis and undifferentiated arthritis an epidemiological terra incognita. *Scand. J. Rheumatol.*, 79: 13–20.

Zhang W., Doherty M., Arden N., Bannwarth B., Bijlsma J., Gunther K.-P. et al. (2005) EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 669–681.

Zulian F., Martini G., Gobber D., Plebani M., Zaccello F., Manners P. (2004) Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology (Oxford)*, 43: 1288–1291.

РЕКОМЕНДАЦІЄВРОПЕЙСЬКОЇ АНТИРЕВМАТИЧНОЇ ЛІГИ (EULAR) ЩОДО ЛІКУВАННЯ ПРИ РАНЬОМУ АРТРИТІ: ЗВІТ СПЕЦІАЛЬНОЇ КОМІСІЇ ПОСТІЙНОГО КОМІТЕТУ З МІЖНАРОДНИХ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ, ВКЛЮЧАЮЧИ ТЕРАПЕВТИЧНІ (ESCISIT)

**B. Combe, R. Landewe, C. Lukas,
H.D. Bolosiu, F. Breedveld, M. Dougados,
P. Emery, G. Ferraccioli, J.M.W. Hazes,
L. Klareskog, K. Machold, E. Martin-Mola,
H. Nielsen, A. Silman, J. Smolen and H. Yazici**

Резюме. *Мета.* Сформулювати рекомендації EULAR щодо лікування пацієнтів із раннім артритом.

Методи. Відповідно до процедури, стандартизованої EULAR, спеціальною комісією розглянуто доказово обгрунтовані підходи, а також підходи, що базуються на думці експертів. Основну групу становили 14 ревматологів, які представляють 10 європейських країн. Група зосередила свою увагу на особливостях перебігу артриту, цільовій групі, визначенні, особливостях лікування. Кожному учаснику було запропоновано внести найбільш цікаві пропозиції щодо лікування при ранньому артриті чи ранньому ревматоїдному артриті. Для обробки було відібрано 15 пропозицій для подальшого вивчення модифікованим методом Дельфі.

Проведено систематичний огляд літератури. Доказова база була класифікована відповідно до загальноприйнятого принципу. Рекомендації сформульовані на основі питань, що вивчались, а також результатах огляду літератури. Силу рекомендацій оцінювали на основі категорії доказової бази, а також думці експертів.

Результати. Подальшому вивченню підлягали 15 досліджуваних питань, що охоплювали повний спектр лікування при ранньому артриті. Виявлено та оцінено 284 дослідження. У короткому вигляді були відібрані та представлені 12 рекомендацій щодо лікування при ранньому артриті. Відібрані пропозиції включали виявлення, направлення, діагноз, прогноз, класифікацію та лікування при ранньому артриті (інформування, освіта, нефармакологічні втручання, фармакологічне лікування та моніторинг перебігу захворювання). На основі думки експертів важливими і такими, що потребують подальшого вивчення, визначено 11 рекомендацій.

Висновок. 12 ключових рекомендацій щодо лікування при ранньому артриті чи ранньому ревматоїдному артриті розроблено на основі даних доказової медицини та консенсусі експертів.

Ключові слова: ранній артрит, лікування, комітет експертів.

EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF EARLY ARTHRITIS: REPORT OF A TASK FORCE OF THE EUROPEAN STANDING COMMITTEE FOR INTERNATIONAL CLINICAL STUDIES INCLUDING THERAPEUTICS (ESCISIT)

B. Combe, R. Landewe, C. Lukas, H.D. Bolosiu, F. Breedveld, M. Dougados, P. Emery, G. Ferraccioli, J.M.W. Hazes, L. Klareskog, K. Machold, E. Martin-Mola, H. Nielsen, A. Silman, J. Smolen and H. Yazici

Summary. Objective. To formulate EULAR recommendations for the management of early arthritis.

Methods. In accordance with EULAR's «standardised operating procedures», the task force

pursued an evidence based approach and an approach based on expert opinion. A steering group comprised of 14 rheumatologists representing 10 European countries. The group defined the focus of the process, the target population, and formulated an operational definition of «management». Each participant was invited to propose issues of interest regarding the management of early arthritis or early rheumatoid arthritis. Fifteen issues for further research were selected by use of a modified Delphi technique. A systematic literature search was carried out. Evidence was categorised according to usual guidelines. A set of draft recommendations was proposed on the basis of the research questions and the results of the literature search. The strength of the recommendations was based on the category of evidence and expert opinion. **Results.** 15 research questions, covering the entire spectrum of «management of early arthritis», were formulated for further research; and 284 studies were identified and evaluated. Twelve recommendations for the management of early arthritis were selected and presented with short sentences. The selected statements included recognition of arthritis, referral, diagnosis, prognosis, classification, and treatment of early arthritis (information, education, non-pharmacological interventions, pharmacological treatments, and monitoring of the disease process). On the basis of expert opinion, 11 items were identified as being important for future research.

Conclusions. 12 key recommendations for the management of early arthritis or early rheumatoid arthritis were developed, based on evidence in the literature and expert consensus.

Key words: early arthritis, management, expert committee. □

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Применение антиревматических препаратов и риск развития серьезных инфекций при ревматоидном артрите

Bernatsky S., Hudson M., Suissa S. (2007)

Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis.

Rheumatology, 46(7): 1157–1160.

Целью исследования было определить риск развития серьезных инфекций, связанных с применением традиционных болезньюмодифицирующих антиревматических препаратов (БМАРП) и глюкокортикоидных агентов при ревматоидном артрите (РА).

Наше исследование имело дизайн случай-контроль с когортой 23 733 пациентов с РА и продолжалось с 1 января 1980 по 31 декабря 2003 г. После уравнивания показателей по полу, возрасту и урегулирования сопутствующую патологию, в ходе применения регрессионного анализа были установлены эффекты специфических агентов на уровень развития инфекций, требующих госпитализации.

Риск развития инфекций, требующих госпитализации, оказался наиболее высоким при применении циклофосамида (RR 3,26, 95% ДИ: 2,28–4,67) и системном приеме глюкокортикоидов (RR 2,56, 95% ДИ: 2,29–2,85); азатиоприн ассоциировался с умеренно повышенным риском (RR 1,52, 95% ДИ: 1,18–1,97). Было предположение о повышенном риске развития пневмонии при применении метотрексата (RR 1,16, 95% ДИ: 1,02–1,33). Одинаковыми были результаты для периода до и после проведения терапии антитуморнекротическими агентами.

Таким образом, на примере большой когорты пациентов с РА наиболее высокий риск развития серьезных инфекций отмечался при применении глюкокортикоидов и иммуносупрессивных БМАРП. Оценка риска развития инфекций, связанных с новыми терапевтическими агентами, должна быть проведена дополнительно, принимая во внимание сопутствующую терапию, включая традиционные БМАРП и терапию глюкокортикоидами.