

Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I)

Насонов Е.Л.¹, Каратеев Д.Е.¹, Сатыбалдыев А.М.¹, Лучихина Е.Л.¹, Лукина Г.В.^{1,11}, Николенко М.В.², Билинская М.А.², Дмитриева М.Е.², Богодерева Л.А.³, Лапкина Н.А.⁴, Чичасова Н.В.⁵, Сороцкая В.Н.⁶, Абдулганиева Д.И.⁷, Мухина Р.Г.⁸, Гафурова Г.Р.⁸, Мазуров В.И.⁹, Чакиева Д.С.⁹, Самигуллина Р.Р.⁹, Кузнецова Е.Г.¹⁰, Демидова Н.В.¹, Никишина Н.Ю.¹, Федоренко Е.В.¹, Герасимова Е.В.¹, Злепко Е.А.¹, Муравьева Н.В.¹, Гриднева Г.И.¹, Румянцева О.А.¹, Касумова К.А.¹, Алексеева А.В.¹, Шорникова Н.С.¹, Владимиров С.А.¹, Гукасян Д.А.¹, Тюрина Л.Н.¹, Денисов Л.Н.¹, Оскилко Т.Г.¹, Кошкарлова Е.А.¹²

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; ²ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ³ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия; ⁴ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ⁵ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ⁶ГУЗ ТО «ТОМИАЦ», Тула, Россия; ⁷ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия; ⁸ГАУЗ «Городская клиническая больница №7», Казань, Россия; ⁹ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ¹⁰ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень; ¹¹ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия; ¹²Астон Консалтинг, Москва, Россия
¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²117049 Москва, Ленинский проспект, 8; ³630087 Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130; ⁴150000 Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁵119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁶300045 Тула, ул. Оборонная, 114-Г; ⁷420012 Казань, ул. Бултерова, 49;

Представлены материалы Российского регистра больных артритом (ОРЕЛ). В регистр включено 3276 пациентов из 11 крупнейших научно-практических центров Российской Федерации, расположенных в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске, Казани, Туле, Ярославле, Тюмени. Обсуждаются основные цели создания регистров, сопоставляются результаты анализа данных Российского регистра ОРЕЛ и регистров стран Европы и США. Полученные данные свидетельствуют о неоднородности информации о клинических, лабораторных и инструментальных параметрах в национальных регистрах ряда стран Европы и США. По базовым характеристикам Российский регистр ОРЕЛ выгодно отличается от ряда других регистров полнотой сбора данных, что позволяет составить общее представление о пациентах, страдающих ревматоидным артритом (РА), в России. В плане дальнейшего развития регистра ОРЕЛ необходимо сконцентрировать внимание на следующих основных направлениях: повышение качества заполнения документации; динамическое наблюдение за пациентами, получающими различные схемы терапии РА согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России по лечению больных РА; углубленное изучение коморбидности, в первую очередь депрессивных расстройств; анализ нежелательных реакций, затрудняющих проведение терапии РА; активное использование модулей для самооценки пациентами своего состояния; развитие междисциплинарной помощи и др.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; регистры; коморбидность.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Сатыбалдыев АМ и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):472–84.

RHEUMATOID ARTHRITIS IN THE RUSSIAN FEDERATION

ACCORDING TO RUSSIAN ARTHRITIS REGISTRY DATA (COMMUNICATION I)

Nasonov E.L.¹, Karateev D.E.¹, Satybalдыеv A.M.¹, Luchikhina E.L.¹, Lukina G.V.^{1,11}, Nikolenko M.V.², Bilinskaya M.A.², Dmitrieva M.E.², Bogodereva L.A.³, Lapkina N.A.⁴, Chichasova N.V.⁵, Sorotskaya V.N.⁶, Abdulganieva D.I.⁷, Mukhina R.G.⁸, Gafurova G.R.⁸, Mazurov V.I.⁹, Chakieva D.S.⁹, Samigullina R.R.⁹, Kuznetsova E.G.¹⁰, Demidova N.V.¹, Nikishina N.Yu.¹, Fedorenko E.V.¹, Gerasimova E.V.¹, Zlepko E.A.¹, Muravyeva N.V.¹, Gridneva G.I.¹, Rummyantseva O.A.¹, Kasumova K.A.¹, Alekseeva A.V.¹, Shornikova N.S.¹, Vladimirov S.A.¹, Gukasyan D.A.¹, Tyurina L.N.¹, Denisov L.N.¹, Oskilko T.G.¹, Koshkarova E.A.¹²

The paper presents the materials of the Russian Arthritis Registry (OREL) that includes 3276 patients from 11 Russian Federation's largest research-and-practical centers situated in Moscow, Saint Petersburg, Novosibirsk, Kazan, Tula, Yaroslavl, Tyumen. It discusses the main goals of setting up registries, compares the results of an analysis of the data available in the Russian Registry OREL and registries of European countries and the USA. The findings suggest that there is non-uniform information on clinical, laboratory, and instrumental parameters in the national registers of a number of European countries and the USA. According to its basic characteristics, the Russian Registry OREL compares favorably with a number of other registries in the completeness of data collection, which allows a general idea of rheumatoid arthritis (RA) patients in Russia. For further development of the OREL Registry, it is necessary to concentrate our attention on the following main areas: to improve the quality of filling out documents; to follow-up patients receiving different RA therapy regimens according to the guidelines of the Association of Rheumatologists of Russia for the treatment of RA; to conduct in-depth studies of comorbidity, primarily depressive disorders; to analyze adverse reactions that make RA therapy difficult; to actively use modules for patients' self-rating of their condition; to develop nursing care, etc.

Key words: rheumatoid arthritis; registries; comorbidity.

For reference: Nasonov EL, Karateev DE, Satybalдыеv AM, et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to Russian Arthritis Registry data (Communication 1). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(5):472–84.

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-472-484>

Ревматоидный артрит (РА) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов и широким спектром внесуставных (системных)

проявлений [1]. Создание регистров больных РА и другими воспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ) относится к числу важнейших подходов к изучению клинических, научных и социальных проблем ревма-

⁸420103 Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54; ⁹191015 Санкт-Петербург, улица Кирочная, 41; ¹⁰625032 Тюмень, улица 4-й километр Червишевского тракта, 7; ¹¹111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86; ¹²123022, Москва, ул. Заморенова, 11

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow, Russia; ³State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia; ⁴Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia; ⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁶Tula Regional Medical Information Analysis Center, Tula, Russia; ⁷Kazan State Medical University, Kazan, Russia; ⁸City Clinical Hospital Seven, Kazan, Russia; ⁹I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ¹⁰Regional Clinical Hospital One, Tyumen, Russia; ¹¹Moscow Clinical Research-and-Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; ¹²Aston Consulting, Moscow, Russia ¹³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ⁸, Leninsky Prospect, Moscow 117049; ¹³130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk 630087; ⁴5, Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000; ⁸8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ⁶114-G, Oboronnaya St., Tula 300045; ⁷49, Butlerov St., Kazan 420012; ⁵4, Marshal Chuiikov St., Kazan 420103; ⁴1, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; ¹⁰7, Fourth Kilometer, Chervishevsky Road, Tyumen 625032; ¹¹86, Entuziasts Shosse, Moscow 111123; ¹²11, Zamorenov St., Moscow 123022

Контакты: Дмитрий Евгеньевич Каратеев; dekar@live.ru

Contact: Dmitry Karateev; dekar@live.ru

Поступила 02.06.15

тологии [2, 3]. Хотя эти регистры, которые стали создаваться во многих странах и на международном уровне в течение последних 10–15 лет, решают разные задачи [4–6], основная из них – изучение эффективности и безопасности фармакотерапии РА. Такая постановка проблемы связана, с одной стороны, с широким внедрением новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [7–10], а с другой – с кардинальными изменениями стратегии лечения РА: внедрением концепции «Treat to target» («Лечение до достижения цели») [11–14], концентрирующей внимание на необходимости раннего назначения активной терапии для достижения ремиссии [15]. Кроме того, стало очевидным, что, хотя рандомизированные плацебоконтролируемые исследования (РПКИ) по-прежнему остаются «золотым стандартом» для оценки эффективности и безопасности лечения базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и ГИБП, они не могут ответить на многие принципиально важные вопросы, связанные с оптимальным ведением пациентов, страдающих РА, в реальной клинической практике. Отметим только некоторые из них:

- Сравнительная эффективность и безопасность различных методов фармакотерапии, особенно «новых» ГИБП.
- Влияние пола, возраста, этнических факторов, коморбидности (и мультиморбидности) [16] на эффективность и безопасность фармакотерапии (больные с коморбидными заболеваниями обычно не включаются в РПКИ).
- Оценка исходов РА на основании анализа прогностических «конечных точек» – инвалидность, трудоспособность, потребность в протезировании суставов, летальность.
- Значение нечастых, но потенциально тяжелых нежелательных реакций (НР), например злокачественных новообразований, оппортунистических инфекций и др.
- Фармакоэкономические аспекты РА.

Для получения ответов на эти вопросы требуется проведение длительных дорогостоящих исследований, в которые необходимо включить очень большое число пациентов. Ограничения РПКИ хорошо видны на примере метотрексата (МТ), который, по данным этих исследований (и их метаанализа), не отличается от других БПВП эффективностью и безопасностью [17], но кардинально превосходит их по этим характеристикам в клинической практике [18–20]. Таким образом, базируясь только на материалах РПКИ, разрабатывать основанные на принципах «доказательной медицины» рекомендации по ведению пациентов с РА затруднительно. Полага-

ют, что именно материалы регистров (и административных баз данных), наряду с результатами хорошо спланированных «стратегических» [21] и наблюдательных исследований [22], создают предпосылки для ответа на эти, да и многие другие, вопросы. Значение подобных источников научно обоснованной информации подтверждается тем, что в последние годы появились систематические обзоры данных регистров пациентов [5, 23], выводы которых включаются в международные и национальные клинические рекомендации по лечению пациентов с РА, хотя пока и не с таким высоким рейтингом «доказательности», как результаты РПКИ.

Общая характеристика организационной структуры и целей основных регистров пациентов с РА, функционирующих в мире, представлена в предыдущих сообщениях [4–6] и суммирована в табл. 1.

В России сразу после регистрации в 2005 г. первого ГИБП – химерных моноклональных антител (мАТ) к фактору некроза опухоли α (ФНО α) инфликсимаба – начал работу Регистр Биологической Терапии ревматоидного артрита (АРБИТР). Он был создан на базе центров (кабинетов) терапии ГИБП, организованных в ведущих ревматологических клиниках в рамках положения Минздрава России о совершенствовании ревматологической помощи в Российской Федерации [46]. После регистрации химерных мАТ к В-клеткам ритуксимаба (РТМ) для лечения РА с целью стандартизации подходов к оценке эффективности и безопасности терапии ГИБП на международном уровне было начато активное сотрудничество с регистрами ряда стран Европы – проект CERERRA (Collaborative European REGISTER for Rituximab in RA) [47–49]. Начиная с 2011 г. в связи с расширением поставленных задач и изменениями в законодательной сфере и организации здравоохранения, регистр АРБИТР трансформировался в Российский РЕгистр боЛьных артритом (ОРЕЛ), который начал активно развиваться с 2012 г. как internet-based-проект [50]. Наряду с пациентами из других ревматологических центров России в него были включены и продолжают включаться пациенты, вошедшие в приоритетные программы научных исследований ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и Ассоциации ревматологов России – РАДИКАЛ (Ревматоидный Арритрит, Диагностика, Активное Лечение) [51], РЕМАРКА (Российское Исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите) [52, 53], ЭТАЛОН (Локальное открытое многоцентровое наблюдательное исследование качества жизни на фоне лечения ЭТАнерцептом боЛьных с активным ревматоидным артритом с Неэффективностью БПВП) [54]

Таблица 1 Общая характеристика регистров пациентов, страдающих РА [5, 6]

Регистр	Страна	Начало работы	Число пациентов	Критерии включения
Registry of Biologics in Rheumatology (BIOBADASER) [24]	Испания	2000 г.	11 476	Назначение ГИБП
Biologics Register (BioRx) [25]	Словения		900	РА; неэффективность \geq БПВП; DAS \geq 3,2; ЧПС \geq 4
British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) [26]	Великобритания	2001 г.	22 000	Пациенты с РА, начинающие лечение ГИБП
Charite Early Arthritis Outpatients Clinic [5]	Германия		1400	Активный, стойкий синовит >2 суставов; длительность симптомов >4 нед
Hungary Register (HU-REGA) [5]	Венгрия		590	Диагноз РА
Turkish League Against Rheumatism RA (TLAR RA) [27]	Турция		2359	То же
Dutch Rheumatology Arthritis anti-TNF monitoring multi-center (DREAM) [28]	Голландия		5200	Диагноз РА; лечение ГИБП
Danish Registry for Biologic Therapies in Rheumatology (DANBIO) [29]	Дания		30 000	РА; подагра; СКВ
Registry of Rheumatic Disease (Rheuma.pt) [30]	Португалия		9965	РЗ
Swiss Clinical Quality Management in Rheumatic Disease (SCQM) [31]	Швейцария	1997 г.	7800	Диагноз РА
Care for Rheumatoid arthritis Database (CARAbase) [32]	Австрия		1452	Симптомы РА
Norwegian register of DMAR prescription for patients with inflammatory arthropathies (NOR-DMARD) [33]	Норвегия		8000	Воспалительные заболевания суставов; применение ГИБП
Epidemiology Investigation of Rheumatoid Arthritis Study (EIRA) [34]	Швеция		3500	Достоверный РА
Leiden Early Arthritis Cohort (EAC) [35]	Голландия		3500	Симптомы артрита <2 лет
Dublin Academic Medical Centre Cohort (DAMC) [36]	Ирландия		2500	Достоверный РА, резистентный к ГИБП; применение ГИБП
Swedish Biologics Register (ARTIS) [37]	Швеция	1999 г.	55 000	Лечение ГИБП любых РЗ
National Registry of biological treatment (ATTRA) [38]	Чехия		2700	Пациенты с РА, получающие ГИБП и БПВП
Leeds CCP cohort [39]	Великобритания		200	Положительный АЦЦП
Leeds Biologics Monitoring Clinic (BMC) [40]	Великобритания		1500	Достоверный РА; применение ГИБП
Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN) [41]	Финляндия		6000	Пациенты с РЗ, принимающие ГИБП
Biologics Register (RABBIT) [42]	Германия	1991 г.	12 000	Пациенты с РА, получающие ГИБП
Italian Group for the study of early arthritis (GiSEA) [43]	Италия	2008 г.	5145 (РА-3494)	Пациенты с РА (и другими артритами)
Romanian registry of rheumatic diseases (RRBR) [44]	Румыния			
Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) [45]	США	2001 г.	10 156 (РА)	Пациенты с РА и ПсА
Российский регистр лечения больных РА (ОРЕЛ)	Россия	2011 г.	3276	Пациенты с РА (критерии ACR 1987 г. и/или ACR/EULAR 2010 г.)

Примечание. ЧПС – число припухших суставов, СКВ – системная красная волчанка.

и др. Цель создания регистра ОРЕЛ – модернизация системы учета пациентов с РА и получение достоверной информации о реальной клинической практике для улучшения качества оказания медицинской помощи. В настоящей публикации представлены промежуточные материалы регистра ОРЕЛ, полученные с момента начала формирования базы данных до марта 2015 г.

Материал и методы

Регистр ОРЕЛ построен на основе компьютерных технологий, что подразумевает в качестве основного метода ввода данных прямое их внесение в базу через сеть Интернет (непосредственно врачом или средним медперсоналом, имеющим соответствующие права доступа), хотя существует также возможность работы с бумажными носителями. Регистр функционирует на основе лицензионного персонального обеспечения с соблюдением всех требований Федерального закона №152-ФЗ «О персональных данных» (информированное согласие, деперсонализация данных о пациенте, уникальная система ID-кодов, разгра-

ничение прав доступа пользователей, надежность хранения данных в data-центре, возможность восстановления данных) [49]. Персональное обеспечение регистра характеризуется гибкой масштабируемостью, мобильностью, простотой и доступностью: внесение данных в базу, которая располагается на защищенном сервере, производится в режиме online с любого цифрового устройства, при этом не требуется дополнительного оборудования и предустановки программного обеспечения. Работа регистра находится под контролем Единого координационного центра, куда входят авторитетные эксперты в области РА.

Критериями включения в регистр являются:

- наличие диагноза РА согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. [55] или ACR/Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. [56];
- подозрение на РА (вероятный РА);
- наличие диагноза ювенильного артрита у больного, достигшего возраста 18 лет;
- подписанное информированное согласие.

В базе данных ОРЕЛ фиксируются следующие основные параметры:

- демографические данные;
- сведения о работоспособности и инвалидности;
- нозологическая принадлежность в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и классификационные критерии;
- семейный анамнез по РЗ;
- коморбидные заболевания;
- основные характеристики заболевания в соответствии с отечественной классификацией РА 2007 г. [57]: стадия, серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП), наличие эрозивного процесса в суставах кистей и стоп по данным стандартного рентгенологического обследования, экстраартикулярные (системные) проявления, осложнения, функциональный класс (ФК);
- основные показатели активности, функционального состояния и качества жизни согласно существующим рекомендациям [58]: оценка припухших и болезненных суставов (соответственно из 66/68 и 28 суставов); индексы активности РА (DAS28, SDAI, CDAI); шкалы и опросники по самооценке больных HAQ, RAPID3, EQ-5D;
- противовоспалительная и сопутствующая медикаментозная терапия (включая международные и торговые наименования, лекарственные формы);
- НР на фоне лечения противовоспалительными препаратами;
- ревмоортопедическое лечение.

В настоящее время в регистр ОРЕЛ включены пациенты из 11 крупнейших научно-практических центров Российской Федерации, расположенных в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске, Казани, Туле, Ярославле, Тюмени.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализа, с применением пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для показателей с нормальным распределением результаты представлены в виде $M \pm SD$ (средняя и стандартное отклонение). Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, результаты представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Достоверность различий оценивали по критерию χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общее число больных с достоверным (критерии ACR 1987 г. и/или ACR/EULAR 2010 г.) диагнозом РА на ноябрь 2015 г. составило 3276 человек. В регистре представлено большинство регионов Российской Федерации, поскольку крупные ревматологические центры принимают пациентов из разных регионов. По месту проживания больных РА в регистре наиболее широко представлены: Москва – 34%, Тульская область – 17%, Московская область – 10%, Новосибирская область – 2,8%, Санкт-Петербург – 2,3%, Республика Татарстан – 2,2%, Ярославская область – 2%. Постоянное место проживания: город – у 2939 (89,7%), сель-

ская местность – у 337 (10,3%) пациентов. Семейное положение: 68,9% – женаты/замужем, 31,1% – одиноки. Образование: высшее – у 48,5%, неоконченное высшее – у 3,7%, среднее – у 47%, начальное – у 0,8%. Продолжают работать 37,7% больных, из них половина имеют III группу инвалидности. Стойкая потеря трудоспособности вследствие РА отмечена у 17,9% больных. Доля пациентов со сниженной трудоспособностью по этой причине, к которой следует отнести сменивших работу по болезни, больных с III группой инвалидности и работающих больных со II группой инвалидности, составила суммарно 18,1%. Таким образом, стойкая потеря или снижение трудоспособности имеют место у 36% больных РА.

Как видно из табл. 2, большинство больных РА были женского пола (соотношение женщин и мужчин 5:1), старше 50 лет. Рост больных составил $165,9 \pm 10,8$ см, масса тела – $72,8 \pm 17,1$ кг, индекс массы тела – $27,8 \pm 25,6$ кг/м².

Таблица 2 Основные демографические характеристики, клинические проявления и лабораторные нарушения у 3276 больных РА, вошедших в регистр ОРЕЛ

Параметры	Значение
Пол, n (%):	
женщины	2731 (83,4)
мужчины	545 (16,6)
Возраст, годы, $M \pm SD$	$56,6 \pm 13,7$
Индекс массы тела, кг/м ² , $M \pm SD$	$27,8 \pm 25,6$
Курильщики (в настоящее время), n (%)	241 (7,4)
Курильщики (по данным анамнеза), n (%)	115 (3,5)
Длительность болезни, годы, $M \pm SD$:	
на момент постановки диагноза	$2,27 \pm 4,51$
на момент включения	$9,86 \pm 9,31$
DAS28-CO3 (средний), $M \pm SD$	$4,75 \pm 1,5$
Высокая активность (DAS28-CO3 $\geq 5,1$), %	42,6
Умеренная активность ($3,2 < DAS28-CO3 < 5,1$), %	41,3
Низкая активность ($2,6 < DAS28-CO3 < 3,2$), %	8
Ремиссия (DAS28-CO3 $< 2,6$), %	8,1
ФК, n (%):	
IV	94 (3,4)
III	834 (30,1)
II	1245 (44,9)
I	597 (21,6)
Рентгенологическая стадия, %:	
I	14,4
II	51,1
III	20,2
IV	14,3
РФ (положительные результаты), %	76,5 (из 2506)
АЦЦП (положительные результаты), %	73,1 (из 1601)
Экстраартикулярные (системные) проявления, n (%):	
любые	1362 (41,6)
ревматоидные узелки	456 (13,9)
анемия	429 (13,1)
полинейропатия, мононеврит	173 (5,2)
кожный васкулит	81 (2,5)
сухой синдром	128 (3,9)
плеврит, перикардит	57 (1,7)
склерит/эписклерит	17 (0,5)
кахекия	132 (4,03)
поражение почек	17 (0,5)
ревматоидные узелки в легких	1 (0,03)

Курение зафиксировано в анамнезе у очень небольшого числа (3,5%) больных, текущими курильщиками являются только 7,4% пациентов. Курение четко ассоциировано с мужским полом: курящими были 119 (4,4%) женщин и 122 (22,4%) мужчины ($p < 0,001$, тест χ^2). Регулярное употребление небольших доз алкоголя зафиксировано у 334 (10,2%) больных и достоверно ассоциировалось с мужским полом – у 97 (17,8%) мужчин и 237 (8,6%) женщин ($p < 0,001$, тест χ^2). Случаев алкоголизма не отмечено. Семейный анамнез, отражающий наличие различных воспалительных РЗ у кровных родственников пациентов, отмечен у 140 (4,3%) больных, в том числе 61 (1,9%) случай РА в семьях.

Длительность болезни к моменту установления диагноза составила около 2 лет, а к моменту включения в регистр – около 10 лет. Таким образом, большинство пациентов при включении имели развернутую стадию РА. На очень ранней и ранней стадиях болезни включены 337 (12,8%) и 381 (14,5%) больных соответственно. У 2922 (89,2%) больных при включении врачи верифицировали диагноз по критериям ACR (1987), критерии ACR/EULAR (2010) использовались у 1669 (50,9%) больных, оба набора критериев были применены соответственно у 1253 (25%). Серопозитивный по РФ РА наблюдался у 76,5%. Определе-

ние АЦПП проводились у 1601 (48,9%) больного, позитивные результаты отмечены у 1170 (73,1%). Данные о наличии эрозивных изменений в суставах имелись у 2913 больных; из них эрозии обнаружены у 1830 (62,8%). Большинство пациентов (около 70%) имели II и III рентгенологические стадии поражения суставов. Хотя среднее значение индекса DAS28-СОЭ соответствовало умеренной степени активности ($4,75 \pm 1,5$), по критериям EULAR большинство больных имели высокую (42,6%) или умеренную (41,3%) активность заболевания. Среди 2770 пациентов, у которых имелись сведения о ФК, большинство имели ФК II (44,9%) и ФК III (30,1%), тяжелые нарушения с ФК IV отмечены только у 3,4%. Индекс HAQ в среднем составил $1,34 \pm 1,29$.

Экстраартикулярные (системные) проявления наблюдались почти у половины пациентов. Из них частыми (более 10%) были ревматоидные узелки и анемия. Коморбидные заболевания также имели место почти у половины больных (1,44 коморбидного заболевания на пациента; табл. 3). Наиболее частыми из них были сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов, – АГ и ИБС, а также остеопороз, реде – сахарный диабет, патология легких, почек, щитовидной железы, язвенная болезнь верхних отделов ЖКТ. Обраща-

Таблица 3 Коморбидные заболевания у 3276 пациентов с РА, включенных в регистр ОРЕЛ

Заболевания	Число больных, n (%)
АГ	913 (27,9)
Инфаркт миокарда	19 (0,58)
ИБС	267 (8,1)
Другие сердечно-сосудистые заболевания	45 (1,4)
Инсульт	12 (0,4)
Гиперлипидемия	116 (3,5)
Сахарный диабет	141 (4,3)
Ожирение	11 (0,34)
Заболевания почек (мочекаменная болезнь, кисты, инфекция мочевых путей)	130 (4)
Амилоидоз	58 (1,8)
Заболевания щитовидной железы	99 (3)
Тяжелые инфекции (сепсис, гнойный артрит, пневмонии и т. д.)	12 (0,35)
Заболевания легких (ИЗЛ, бронхиальная астма)	130 (3,9)
Остеопороз	965 (29,5)
Язвенная болезнь верхних отделов ЖКТ	79 (2,4)
Цирроз печени, хронический гепатит	5 (0,15)
Гепатит С	21 (0,6)
Гепатит В	7 (0,03)
Злокачественные опухоли, в том числе:	28 (0,82)
лимфо- и миелопролиферативные	8
рак молочной железы	6
рак матки	5
рак органов ЖКТ	5
рак почки	2
меланома	2
Туберкулез, в том числе:	9 (0,27)
латентная инфекция	1
легочный, разные формы	8

Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 4 Основные противовоспалительные лекарственные препараты, получаемые пациентами, включенными в регистр ОРЕЛ

Лекарственные препараты	Число больных, n (%)
<i>БПВП</i>	
МТ (все формы), в том числе:	1919 (58,6)
таблетированный	615 (27,9)
подкожный (методжект)	454 (20,6)
форма не указана	850 (44)
Сульфасалазин	486 (14,8)
Лефлуноמיד	374 (11,4)
Гидроксихлорохин	142 (4,34)
Соли золота	48 (1,5)
Циклоспорин А	39 (1,2)
Азатиоприн	32 (1)
Циклофосфан	16 (0,5)
Хлорамбуцил	11 (0,3)
D-пеницилламин	8 (0,2)
МТ+сульфасалазин+гидроксихлорохин	230 (7)
МТ+лефлуноמיד	74 (2,3)
МТ+ гидроксихлорохин	44 (1,3)
<i>Другие</i>	
ГК	1619 (49,4)
НПВП	1705 (52)
<i>ГИБП</i>	
РТМ	280 (8,5)
Этанерцепт	218 (6,7)
Адалimumаб	200 (6,1)
Инфликсимаб	191 (5,8)
Абатацепт	153 (4,7)
Тоцилизумаб	102 (3,1)
Цертолизумаба пэгол	38 (1,2)
Голимумаб	5 (0,2)

ют на себя внимание отсутствие в регистре указаний на наличие ВИЧ-инфицированных больных и низкая частота (28 больных – 0,85%) пациентов, инфицированных вирусами гепатитов В и С.

Оценка терапии к моменту включения больного в регистр проводилась суммарно по данным как анамнеза, так и текущей терапии (табл. 4). Стационарное лечение проводили 980 (29,9%) больных, 70,1% наблюдались амбулаторно. Постоянно принимали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП; суммарно по всем препаратам) 1705 (52%) больных, глюкокортикоиды (ГК) системно – 1619 (49,4%) пациентов. По суммарной оценке, терапию БПВП регулярно получали 2528 (77,2%) больных, в том числе 1919 (58,6%) больных получали МТ, 971 (29,6%) – другие БПВП. В то же время на текущей терапии БПВП на момент исходного визита находилось 70% больных, в том числе 48% получали МТ. В комбинации с другими БПВП использовался почти исключительно таблетированный МТ. ГИБП суммарно (включая анамнестические данные) назначались 936 (28,6%) пациентам. В то же время доля пациентов, получающих терапию ГИБП на момент включения, была существенно меньше – 17,8%. Ингибиторы ФНОα суммарно получали 580 (17,7%) больных; другие ГИБП – 496 (15,1%) пациентов. При этом 440 (13,4% от общего числа больных, 47% от числа больных, леченных

ГИБП) получали только ингибиторы ФНОα, 356 пациентов (10,9% от общего числа больных, 38% от числа больных, леченных ГИБП) – только ГИБП с другими механизмами действия, а 140 пациентов (4,3% от общего числа больных, 15% от числа больных, леченных ГИБП) – и ингибиторы ФНОα, и другие ГИБП. ГИБП сочетались с МТ у 526 (16,1% от общего числа больных, 56,2% от числа больных, получавших ГИБП) пациентов, с другими БПВП – у 277 (8,5% от общего числа больных, 29,6% от числа больных, получавших ГИБП) пациентов. Монотерапия ГИБП применялась у 133 (4,1% от общего числа больных, 14,2% от числа больных, получавших ГИБП) больных. Согласно предварительному анализу, пациенты, получавшие терапию ГИБП, достоверно реже постоянно принимали НПВП, чем не получавшие ГИБП (44,1% против 55,2%; $p < 0,001$; χ^2), и не отличались по частоте приема ГК (48,5% против 49,8%; $p > 0,05$; χ^2). Ревмоортопедическое лечение получили 171 (5,2%) больных.

Обсуждение

Сбор и анализ клинических данных, полученных в рамках национальных и международных регистров, а также в процессе многоцентровых наблюдательных исследований, максимально приближенных к реальной клинической практике, является одним из важнейших «инст-

Таблица 5 Основные демографические, клинические и лабораторные данные, включенные в национальные регистры пациентов РА (Европа, США) [5, 6]

Показатели	Частота, %	Особые характеристики			
		С момента появления симптомов – 83%	С момента постановки диагноза – 75%		
Пол	100				
Возраст	96				
Длительность болезни	96				
Диагноз РА	92	Клинический диагноз – 70%	Критерии ACR (1987) – 48%	Критерии ACR/EULAR (2010) – 35%	
Курение	92	В настоящее время/в прошлом – 61%	Пачек-лет – 35%	Сигарет в день – 22%	
ЧПС/ЧБС	96	ЧБС28 – 71%	ЧБС66 – 21%	ЧПС44 – 17%	ЧПС32 – 17%
Боль	80	В течение последней недели – 65%	Боль, связанная с артритом, – 35%	Общая боль – 25%	Боль в настоящий момент – 10%
Индексы активности	100	DAS28 – 80%	SDAI – 40%	CDAI – 40%	Другие – 12%
Острофазовые биомаркеры	96	СРБ – 100%	СОЭ – 96%		
Серологические показатели (аутоантитела)	96	РФ – 100% (концентрация – 79%; титр – 67%)			
Физическая функция	88	HAQ – 96%	SF-36 – 50%		
Общая оценка активности по мнению пациента	88				
Общая оценка активности по мнению врача	76				
Недомогание	56	По шкале – 86%			
Индекс массы тела	72	Определен врачом – 50%	Опрос пациента – 33%		
Системные проявления	56				
Данные рентгенологического исследования	52				
Коморбидность	84	Тип коморбидности – 95%			
Терапия РА	100	БПВП – 96%	ГИБП – 92%	ГК – 96%	НПВП – 88%
БПВП	96	Тип – 100%	Доза – 96%	Частота – 88%	Другие – 67–83%
ГИБП	92	Тип – 96%	Доза – 87%	Частота – 87%	Другие – 39–70%
ГК	96	Доза – 88%	Частота – 67%	Начало терапии – 58%	Другие – 38–54%
НПВП	88	Препараты – 65%	Частота – 57%	Доза – 48%	Другие – 39–44%
НР	68	Тяжелые НР – 77%	Любые НР – 53%	НР, связанные только с лечением, – 35%	Специфические НР – 12%

рументов» для углубленного исследования особенностей клинического спектра, вариантов течения и оптимизации лечения пациентов с РА в мире [22]. Следует особо подчеркнуть, что, учитывая гетерогенность патогенетических механизмов РА на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях, определяющих разнообразие клинических и иммунологических нарушений, синдромов и подходов к патогенетической терапии [59–61], для оценки которых необходимы очень большие когорты пациентов, именно материалы регистров в перспективе могут предоставить уникальную возможность для решения не только клинических, но и фундаментальных проблем ревматологии – полиморфизма патогенетических механизмов развития РА и подходов к персонализированной терапии заболевания [62]. В качестве примера можно привести регистр BRASS (Brigham and Women’s Hospital Rheumatoid Arthritis Sequential Study) [63] и NOAR (NOrfolk Arthritis Register) [64], в рамках которых изучается широкий спектр иммунологических и генетических (широкомасштабный скрининг генома) биомаркеров, нацеленных на прогнозирование вариантов течения заболевания, эффективности и токсичности терапии.

Однако для получения достоверных результатов необходимо строгая унификация методов оценки пациентов и ведения регистров в целом. Данные, суммированные в табл. 5, свидетельствуют о существенной неоднородности информации о клинических, лабораторных и инструментальных параметрах, представленных в национальных регистрах ряда стран Европы и США. В связи с этим следует подчеркнуть, что по своим базовым характеристикам российский регистр ОРЕЛ выгодно отличается от некоторых других регистров именно полнотой сбора данных. Это впервые позволило составить общее представление о пациентах, страдающих РА, в России. Тем не менее предстоит еще много сделать для повышения качества данных, включаемых в регистр, а также расширить спектр анализируемых показателей на основании стандартизованных опросников пациентов. Обращает на себя внимание преобладание в регистре городских жителей с высшим образованием. По сравнению с результатами Всероссийской переписи

населения (2010) [65], среди больных РА оказалось в 2,5 раза (10,3%) меньше постоянно проживающих в сельской местности. Это может быть следствием концентрации ревматологической помощи в больших городах и меньшей доступности ее сельскому населению. В регистр ОРЕЛ вошли в большинстве случаев «тяжелые» больные (умеренная/высокая активность – более 80% пациентов, эрозивный артрит – 62,9% пациентов, системные проявления – 41,6% пациентов, высокий индекс HAQ – 1,25 балла, почти 1,5 коморбидного заболевания на пациента), что в целом соответствует материалам других регистров (табл. 6). Представляется важным, что среди пациентов с РА, вошедших в регистр ОРЕЛ, частота курильщиков существенно ниже (<10%), чем в других регистрах (35–60%). Это следует рассматривать как чрезвычайно положительный факт, поскольку курение ухудшает результаты лечения пациентов с РА МТ и ингибиторами ФНОα [34].

Особое значение имеют данные, касающиеся коморбидных заболеваний, увеличение риска возникновения которых характерно для РА [68]. Коморбидность ассоциируется с нарушением качества жизни, потерей трудоспособности, снижением эффективности терапии, ведет к «удорожанию» ведения пациентов и, что самое важное, к увеличению риска преждевременной летальности [16, 66–72]. Например, по данным регистра RABBIT, число пациентов, у которых не удается достигнуть минимально значимого улучшения показателей качества жизни на фоне лечения БПВП, коррелирует с количеством у них коморбидных заболеваний: одно заболевание – 61,8%, два заболевания – 65,8%, три и более заболеваний – 67,5% [72]. По имеющимся данным, наиболее клинически значимыми формами коморбидности являются кардиоваскулярная патология, остеопороз, ИЗЛ, инфекционные осложнения, злокачественные новообразования, недомогание, депрессия, когнитивные расстройства [66]. Примечательно, что понимание важности коморбидных заболеваний как фактора, затрудняющего гармонизацию лечения пациентов, послужило основанием для разработки мультидисциплинарных рекомендаций [73–75], касающихся ведения «поликоморбидных» пациентов с РА (а также с псориазом

Таблица 6 Сравнительная характеристика пациентов, включенных в регистры Европейских стран, США и регистр ОРЕЛ

	ARTIS [37]	BSRBR [26]	RABBIT [42]	BIOBADASER [24]	CORRONA [45]	SCQM [31]	TLAR RA [27]	RRBR [44]	ОРЕЛ				
Характеристика регистра	ГИБП	ГИБП	БПВП	ГИБП	БПВП	ГИБП	ГИБП	БПВП	ГИБП+ БПВП	ГИБП+ БПВП	ГИБП+ БПВП		
Число пациентов	15 000	12 000	4000	>5000	>2000	>5000	>15 000	>12 000	~2500	~3000	2359	4499	3276
Возраст, годы	55	56±12	60±12	54±12	56±12	54±13	58±13	60±13	53±14	52±15	51,6±12,5	57,7	56±13,7
Женщины, %	75	76	72	78	79	72	78	74	70	64	83,3	85,3	83,4
Курильщики (в настоящее время), %	–	22	25	23	23	15	12	12	28	33	–	–	7,4
Курильщики (по данным анамнеза), %	–	60	65	47	47	–	36	36	–	–	–	–	3,5
Длительность болезни, годы	11	12 (6–19)	7 (1–15)	9 (5–16)	6 (3–12)	9 (4–15)	14 (12)	11 (10)	11±9	10±9	11,9±8,7	12,6	9,9±9,3
DAS28 (средний)	5,5	6,6±1,0	5,0±1,4	5,8±1,2	5,1±1,3	5,3±1,3	–	3,5±1,6	4,7±1,5	4,4±1,5	4,0±1,4	6,97	4,75±1,5
HAQ	1,4	2,1±0,6	1,5±0,8	1,6±0,6	1,3±0,6	–	1,2±0,7	0,4±0,4	1,3±0,7	1,1±0,8	–	–	1,34±1,3
РФ (+), %	87	65	58	81	72	90	75	72	76	80	69,2	–	76,5
АЦЦП	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	73,1

и псориазическим артритом). Более того, в обновленной версии рекомендаций EULAR по лечению РА (2014) важное место заняла оценка коморбидности как фактора, влияющего на возможность достижения ремиссии [13].

Сравнительная характеристика коморбидной патологии у пациентов, вошедших в регистр ОРЕЛ и в регистры других стран, приведена в табл. 7. Обращаем внимание, что мы специально включили в сравнительный анализ данные не только регистров, но и международных перекрестных исследований, материалы которых предоставляют важную характеристику этих аспектов ревматологической практики в Европе [79, 80]. Очевидно, что в плане развития регистра ОРЕЛ необходимо сосредоточить внимание на наиболее важных с клинической точки зрения формах коморбидности (болезни сердечно-сосудистой системы, ИЗЛ, метаболический синдром, сахарный диабет и некоторые другие), изучение значений которых при РА относится к числу приоритетных направлений научных исследований российской ревматологии. К сожалению, в регистре ОРЕЛ пока отсутствует важная информация, касающаяся психологического статуса пациентов, в первую очередь расстройств депрессивного спектра [81] — одной из наиболее частых форм коморбидной патологии при РА.

Представляют интерес данные, касающиеся терапии РА (табл. 8), тем более что стимулом для создания большинства национальных регистров была необходимость получения информации об эффективности и безопасности лекарственных препаратов, в первую очередь ГИБП. Однако, как уже отмечалось, за последнее десятилетие существенно изменилась парадигма фармако-

терапии РА с акцентом не только на применение новых ГИБП, но и на совершенствование стратегии ведения пациентов с этим заболеванием в целом [13, 14]. При этом подчеркивается, что базовая составляющая стратегии — активная ранняя терапия МТ, а при недостаточной эффективности монотерапии МТ — комбинированная терапия МТ и БПВП или МТ и ГИБП. Как видно из табл. 8, МТ занимает центральное место в лечении РА во всех странах мира, хотя, по данным регистра ОРЕЛ, в России он назначается несколько реже, чем в других странах. В то же время к достоинствам российской клинической практики следует отнести широкое применение подкожной формы МТ — методжекта (см. табл. 4). Действительно, в настоящее время получены убедительные данные о более высокой эффективности и лучшей переносимости этой лекарственной формы препарата по сравнению с таблетированной [82–84]. Следует напомнить, что, согласно Российским рекомендациям по лечению РА, «при недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ, до смены терапии БПВП и/или назначения ГИБП, следует перевести пациентов на подкожную форму препарата; у пациентов с РА с высокой активностью, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥ 15 мг/нед), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата» [14]. На необходимость активного внедрения терапии подкожной формой МТ в высоких дозах обращают внимание многие авторитетные ревматологи. Так, например, в США до сих пор только около половины больных, которым иницииро-

Таблица 7 Частота (%) коморбидных заболеваний у пациентов с РА, включенных в регистры стран Европы, Австралии и регистр ОРЕЛ, в сравнении с материалами исследования COMORA

Параметры	Регистр ОРЕЛ	BSRBR [76]	Australian Rheumatology Association	ARTIS [78]		COMORA [79]
	(n=3276)	(n=7818)	Database [77] (n=642)	ГИБП + (n=1137)	ГИБП - (n=6185)	(n=4586)
Средний возраст, годы, M \pm SD	56,6 \pm 13,7	56 \pm 12	57 \pm 12,5	58,9 \pm 12,3	66,2 \pm 15,1	56 \pm 13
Любые заболевания	49,2	58	–	–	–	–
АГ	28	22	40,7	–	–	40,4
ИБС	8,1	6	10	8,2	15,4	–
Инфаркт миокарда	0,6	–	–	–	–	6 [1; 17]
Инсульт	0,4	2	2,5	4,1	9,3	–
Гиперлипидемия	3,5	–	26	–	–	31,7
Бронхиальная астма	1,1	10	–	–	–	–
ХОБЛ	2,8	5	8,8	11,6	16,0	–
Сахарный диабет	4,3	5	–	8,5	12,1	10,3
Заболевания щитовидной железы	3	7	6,3	–	–	–
Депрессия	–	19	19,6	9,7	12,2	15 [2; 33]
Биполярное расстройство	0,03	–	–	–	–	–
Язвенная болезнь верхних отделов ЖКТ	2,4	9	20,4	–	–	10,8 [1; 22]
Заболевания печени	0,14	2	2,8	–	–	–
Заболевания почек	4	3	2,1	–	–	–
Злокачественные опухоли	0,82	3	10,4	7,9	15,1	4,4 [0,3; 12,5]
Остеопороз	29,5	–	31,0	–	–	–
Гепатит В	0,03	–	–	–	–	2,8
Гепатит С	0,12	–	–	–	–	4,8–6,8
Туберкулез	0,27	–	0,6	–	–	–
Тяжелые инфекции	0,35	–	–	–	–	–
Пневмония	–	–	–	12,8	15,5	–
Сепсис	–	–	–	1,8	3,0	–

Таблица 8 Частота (%) приема противовоспалительных препаратов по данным международных перекрестных исследований QUEST-RA и COMORA, в сравнении с данными регистра ОРЕЛ

Препараты	QUEST-RA [80] (n=4363)	COMORA [79] (n=4586)	ОРЕЛ (n=3276)
<i>БПВП</i>			
МТ	83 [67; 92]	89 [79; 97]	58,6
Гидроксихлорохин	41 [15; 74]	–	4,34
Сульфасалазин	43 [6; 84]	–	14,8
Лефлуномид	21 [4; 42]	–	11,4
Другие БПВП*	–	–	3,7
<i>Другие противовоспалительные препараты</i>			
Преднизолон	23 [2; 53]	54 [9; 78]	49,4
НПВП	–	–	52
<i>ГИБП</i>			
Любые	23 [2; 53]	39 [3; 77]	28,6
РТМ	–	–	8,5
Этанерцепт	–	–	6,7
Адалимумаб	–	–	6,1
Инфликсимаб	–	–	5,8
Абатацепт	–	–	4,7
Цертолизумаб пэгол	–	–	1,2
Голимумаб	–	–	0,2

Примечание: * – соли золота, циклоспорин А, азатиоприн, циклофосфан, хлорамбуцил, D-пеницилламин.

валось лечение ГИБП, принимали МТ в адекватных дозах (>15 мг/нед) и менее 5% получали подкожный МТ [85]. Полагают, что именно оптимизация лечения МТ, в первую очередь – более широкое применение подкожного МТ, позволит существенно улучшить результаты лечения РА [82, 84, 86, 87] и снизить его стоимость за счет уменьшения потребности в назначении дорогостоящих ГИБП. Об этом, в частности, могут свидетельствовать данные регистра CORRONA, материалы которого продемонстрировали высокую частоту прерывания лечения ГИБП (ингибиторы ФНОα и ГИБП с другими механизмами действия) при РА из-за снижения эффективности терапии [88]. Нельзя исключить, что это может быть связано с неадекватным применением МТ: многие пациенты получают монотерапию ГИБП, что существенно снижает эффективность и «выживаемость» терапии. Судя по данным национальных регистров, именно прием МТ ассоциируется с развитием «безлекарственной» ремиссии (Leiden Early Arthritis Cohort) [35, 89], низкой активностью болезни и нарастанием числа пациентов в ремиссии в процессе проспективного наблюдения (регистр NOR-DMARD) [33, 90], уменьшением потребности в протезировании суставов [91]. Необходимо особо подчеркнуть, что анализ материалов длительного (25 лет) наблюдательного исследования показал, что лечение МТ пациентов с РА течение более 1 года ассоциируется с 70% снижением летальности [92]. В регистре VARA (Veterans Affairs Rheumatoid Arthritis) также отмечено снижение летальности (HR=0,63; 95% ДИ 0,42–0,96) у пациентов с РА, принимающих МТ [93]. Эти данные подчеркивают настоятельную необходимость применения МТ в течение мак-

симально возможного времени с целью улучшения жизненного прогноза у пациентов с РА. Таким образом, применение подкожной формы МТ может свидетельствовать об успешной имплементации Российских рекомендаций по лечению РА в клиническую практику.

Согласно материалам регистра ОРЕЛ, примерно половина пациентов с РА принимают ГК. Это соответствует данным клинических исследований и национальных регистров о том, что в различные периоды болезни ГК назначались 40–80% пациентов [79, 94–97]. Однако место ГК в лечении РА, в первую очередь в отношении влияния на отдаленный прогноз, требует дальнейшего изучения [98].

Следует обратить внимание на то, что частота применения ГИБП очень сильно варьирует в разных странах мира и напрямую зависит от финансирования системы здравоохранения [99–101]. По данным регистра ОРЕЛ, в России частота применения ГИБП занимает промежуточное положение между странами с низким и высоким уровнем финансирования здравоохранения и валового национального продукта. В то же время трудно исключить, что эта относительно благоприятная ситуация связана в первую очередь с тем, что в регистре ОРЕЛ участвуют крупные ревматологические центры, располагающие возможностью для лечения пациентов в рамках программы высокотехнологичной медицинской помощи, а в последнее время – за счет средств фонда ОМС.

Таким образом, первая часть проекта по созданию Российского регистра ОРЕЛ, связанная с адаптацией компьютерной технологии и первичным набором пациентов с РА, успешно завершается. В плане дальнейшего развития этого чрезвычайно важного проекта следует сконцентрировать внимание на следующих основных направлениях:

- Повышение качества заполнения документации регистра.
- Динамическое наблюдение за пациентами, получающими различные схемы терапии РА; имплементация рекомендаций Ассоциации ревматологов России по лечению больных РА в клиническую практику [14].
- Углубленное изучение коморбидности, в первую очередь заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких, сахарного диабета и метаболического синдрома, инфекций и, особенно, депрессивных расстройств.
- Анализ НР, затрудняющих проведение терапии и ухудшающих прогноз РА.
- Активное использования модулей для самооценки пациентами своего состояния и качества жизни.
- Развитие междисциплинарной помощи для оптимизации наблюдения за пациентами в рамках регистра.
- Расширение задач регистра путем включения пациентов, страдающих псориатическим артритом.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331].
2. Gliklich RE, Dreyer NA, editors. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. AHRQ Publication No. 07ENC001-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. P. 36–8.
3. Dreyer NA, Garner S. Registers for robust evidence. *JAMA*. 2009;302:790–1. doi: 10.1001/jama.2009.1092
4. Сатыбалдыев АМ, Каратеев ДЕ. Международный опыт регистров больных ревматоидным артритом. Зарубежные регистры. Современная ревматология. 2014;8(1):83–4 [Satybaldyev AM, Karateev DE. International practice of rheumatoid arthritis registries. Foreign registries. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(1):83–4 (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-83-84
5. Curis JR, Jain A, Askling J, et al. A comparison of patients characteristics and outcome in selected European and U.S Rheumatoid Arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:2–14. doi: 10.1076/j.semarthritis.2010.03.003
6. Radner H, Dixon W, Hyrich K, Askling J. Consistency and utility of data items across European rheumatoid arthritis clinical cohort and registers. *Arthritis Care Res*. 2015 Apr 17. doi: 10.1002/acr.22602 [Epub ahead of print].
7. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. С. 549 [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernyye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. P. 549].
8. Siebert S, Tsoukas A, Robertson J, McInnes I. Cytokines as therapeutic targets in rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. *Pharmacol Rev*. 2015;67(2):280–309. doi: 10.1124/pr.114.009639
9. Burmester GR, Feist E, Dorner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:77–88. doi: 10.1038/nrrheum.2013.168
10. Feldman M, Maini RN. Can we get closer to a cure for rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2015;67(9):2283–91. doi: 10.1002/art.39269
11. Smolen JS, Aletaha D, Bijlma JWJ, et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7. doi: 10.1136/ard.2009.123919
12. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492–509. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573
13. Smolen JS, Breedvald FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2015 May 12. doi:10.1036/annrheumdis-2015-32075242014 [Epub ahead of print].
14. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» – 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):477–94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Spondyloarthritis: Evolution of a concept. Project: recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public organization «Association of Rheumatologists of Russia» – 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477–94 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494
15. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 May;11(5):276–89. doi: 10.1038/nrrheum.2015.8
16. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Концепция multimorbидности в ревматологической практике. Научно-практическая ревматология. 2014;52(4):362–5 [Gordeev AV, Galushko EA, Nasonov EL. The concept of multimorbidity in rheumatologic practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):362–5]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-362-365
17. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2008;148:124–34. doi: 10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00192
18. Pincus T, Gibson KA, Castrejon I. Update of methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Joint Dis*. 2013;71(Suppl 1):S9–S19.
19. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1105–12. doi: 10.1136/ard.2008.099861
20. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
21. Buch MH, Pavitt S, Parmar M, Emery P. Creative trial design in RA: optimizing patient outcomes. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:183–94 doi: 10.1038/nrrheum.2013.5
22. De Witt EM, Brunner HI. The landscape of comparative effectiveness research in rheumatology 2014;1:57–62. doi: 10.1038/nrrheum.2013.140
23. Arora A, Mahajan A, Spurden D, et al. Long-term drug survival of TNF inhibitor therapy in RA patients: a systemic review of European National Registers. *Int J Rheumatol*. 2013;2013:764518. doi: 10.1155/2013/764518
24. Busquets N, Tomero E, Descalzo MA, et al, on behalf of the BIOBADASER 2.0 Study Group. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. *Rheumatology*. 2011;50:1999–2004. doi:10.1093/rheumatology/ker281
25. Tomsic M, Rotar Z. The frequency of tuberculosis chemoprophylaxis prior to TNF- α inhibitor treatment, and the incidence tuberculosis infection using a two-step screening algorithm for latent tuberculosis infection: data from the BioRx.si registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1909–11. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201913
26. Dixon WE, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2905–12. doi: 10.1002/art.22809
27. Bal A, Ataman S, Bodur H, et al. Characteristics of patients

- with rheumatoid arthritis in Turkey: Results from the Turkish League Against Rheumatism Rheumatoid Arthritis Registry. *Arch Rheumatol*. 2015;30(0):i–viii. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2015.4224
28. Vermeer M, Hillechienna H, Kuper H, et al. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. *BMC Musculoskel Disord*. 2013;14:350. doi: 10.1186/1471-2474-14-350
 29. Hertland ML. DANBIO – powerful research database and electronic patients record. *Rheumatology*. 2011;50:69–77. doi: 10.1093/rheumatology/keq309
 30. Canhao H, Faustino A, Martis F, Fonseca JE. Rheumatic disease Portuguese Register Board Coordination PSor. Rheuma.pt – the rheumatic disease Portuguese register. *Acta Reumatol Port*. 2011;36:45–56.
 31. Uitz E, Fransen J, Langenegger T, et al, for the members of the Swiss Clinical Quality Management in Rheumatoid Arthritis. Clinical quality management in rheumatoid arthritis: putting theory into practice. *Rheumatology*. 2000;39:537–41. doi: 10.1093/rheumatology/39.5.537
 32. Stamm TA, Aletaha D, Pflugger S, et al. The use of databases for quality assessment rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(Suppl 47):82–5.
 33. Kvein TK, Heiberg LE, Kaufmann C, et al. A Norwegian DMARD register: prescriptions of DMARDs and biological agents to patients with inflammatory rheumatic disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(Suppl 39):S188–94.
 34. Saevarsdottir S, Wedren S, Seddighzadeh M, et al. Patients with early rheumatoid arthritis who smoke are less likely to respond to treatment with methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors: Observations from the Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis and the Swedish Rheumatology Register cohorts. *Arthritis Rheum*. 2011;63:26–36. doi: 10.1002/art.27758
 35. Van Aken J, van Bilsen JH, Allart CF, et al. The Leiden Early Arthritis Clinic. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;21(Suppl 31):S100–5.
 36. Balogh E, Madruga Dias J, Orr C, et al. Comparison of remission criterias in tumor necrosis factor inhibitor treated rheumatoid arthritis longitudinal cohort: patients global health is a confounder. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R221. doi: 10.1186/ar4421
 37. Neovius N, Simard JF, Sundström A, et al. for the ARTIS Study Group. Generalisability of clinical registers used for drug safety and comparative effectiveness research: coverage of the Swedish Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(516–9). doi: 10.1136/ard.2010.130914
 38. Dostal C, Pavelka K, Zvarova J, et al. Some principles of the development of a clinical database/national register of selected inflammatory rheumatic disease in the Czech Republic. *Int J Med Inform*. 2006;75:216–23. doi: 10.1016/j.ijmed-inf.2005.07.043
 39. Rakieh C, Nam JL, Hunt L, et al. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(9):1659–66. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205227
 40. Wijbrandts CA, van Leuven DU, Boom HD, et al. Sustained changes in lipid profile and macrophage migration inhibitor factor levels after anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1316–21. doi: 10.1136/ard.2007.086728
 41. Virkki LM, Valleale H, Takakuda Y, et al. Outcome of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis – a study based on observational data from Finish Register of Biological Treatment (BOR-FIN). *Clin Rheumatol*. 2011;30:1447–54. doi: 10.1007/s10067-011-1779-1
 42. Zink A, Listing J, Strangfeld A, et al. Dose adjustment in patients treated with infliximab in routine rheumatologic care in Germany. Results from the Biologics Register RABBIT. *Z Rheumatol*. 2006;65:441–6. doi: 10.1007/s00393-006-0033-8
 43. Lapaduda G, Ferraccioli G, Ferry C, et al. GISEA: an Italian biological agents registry in rheumatology. *Reumatismo*. 2011;63:154–66. doi: 10.4081/reumatismo.2011.155
 44. Codreanu C, Mogosan C, Ionescu R, et al. Biologic therapy in rheumatoid arthritis: results from the Romanian registry of rheumatic diseases one year after initiation. *Farmacia*. 2014;62(6):1089–96.
 45. Solomon DH, Kremer J, Curtis JR, et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis traditional factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1920–5. doi: 10.1136/ard2009.122226
 46. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с ревматическими болезнями. Приказ от 16 апреля 2010 г. [Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с ревматическими болезнями. Приказ от 16 апреля 2010 г. [Ministerstvo zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiiskoi Federatsii. Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi bol'nym s revmaticheskimi boleznyami. Prikaz ot 16 aprelya 2010 g. [The Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. On approval of the provision of medical care to patients with rheumatic diseases. Order from April 16, 2010]].
 47. Насонов ЕЛ, Лукина ГВ, Сигидин ЯА. Комбинированная терапия ритуксимабом и лефлуномидом при ревматоидном артрите (предварительные результаты российского регистра АРБИТР). Научно-практическая ревматология. 2011;(1):16–20 [Nasonov EL, Lukina GV, Sigidin YaA. Combination therapy for rheumatoid arthritis with rituximab and leflunomide (preliminary results of the russian ARBITR registry). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;(1):16–20 (In Russ.)].
 48. Chatzidionysiou KE, Lie E, Nasonov E, et al. Highest clinical effectiveness of Rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1575–80. doi: 10.1136/ard.2010.148759
 49. Chatzidionysiou KE, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in Rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:374–7. doi: 1136/annrheumdis-2011-200003
 50. Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ, Сатыбалдыев АМ. Общероссийский регистр пациентов с ревматоидным артритом: настоящее и будущее. Современная ревматология. 2014;(1):84–6 [Karateev DE, Nasonov EL, Satybaldyev AM. All-russian registry of rheumatoid arthritis patients: present and future. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2014;(1):84–6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2014-1-84-86
 51. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Тюрина ЛН и др. Возможности ранней диагностики ревматоидного артрита в клинической практике на современном этапе (результаты наблюдений за московской когортой больных ранним артритом в рамках программы РАДИКАЛ). Терапевтический архив. 2008;(5):8–13 [Karateev DE, Luchikhina EL, Tyurina LN, et al. Possibilities of early diagnosis of rheumatoid arthritis in clinical practice at the present stage (the results of observations of the Moscow cohort of patients with early arthritis in the framework of the RADIKAL). *Terapevticheskii arkhiv*. 2008;(5):8–13 (In Russ.)].
 52. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое Российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25

- [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25 (In Russ.)].
53. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):607–14 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607–14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
 54. Пчелинцева АО, Панасюк ЕЮ, Рябищева ОФ и др. Эффективность этанерцепта у больных ревматоидным артритом (результаты российского многоцентрового исследования ЭТАЛОН). *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):639–45 [Pchelintseva AO, Panasyuk EYu, Ryabitseva OF, et al. Efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis (results of the Russian multicenter ETALON study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):639–45 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-639-45
 55. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315–24. doi: 10.1002/art.1780310302
 56. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569–81. doi: 10.1002/art.27584
 57. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2008;(1):5–16 [Karateev DE, Olyunin YuA. On the classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(1):5–16 (In Russ.)].
 58. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 752 p.].
 59. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med*. 2011;365:2205–19. doi: 10.1056/NEJMra1004965
 60. Cho JH, Feldman M. Heterogeneity of autoimmune diseases: pathophysiologic insight from genetics and implications for new therapy. *Nat Med*. 2015;21:730. doi: 10.1038/nm.3897
 61. Schett G, Elewaut D, McInnes JB, et al. How cytokine network fuel inflammation: toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med*. 2013;19:822–4. doi: 10.1038/nm.3260
 62. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. *Терапевтический архив*. 2012;(5):5–9 [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: the problem and the importance of personalized medicine. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;(5):5–9 (In Russ.)].
 63. Iannaccone CK, Lee YC, Cui J, et al. Using genetic and clinical data to understand response to disease-modifying anti-rheumatic drug therapy: data from the Brigham and Women's Hospital Rheumatoid Arthritis Sequential Study. *Rheumatology*. 2011;50:40–6. doi: 10.1093/rheumatology/keq263
 64. Plant D, Thompson W, Lunt M, et al. The role of rheumatoid arthritis genetic susceptibility markers in the prediction of erosive disease in patients with early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Rheumatology*. 2011;50:78–84. doi:10.1093/rheumatology/keq032
 65. Available from: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm
 66. Cutolo M, Kitas GD, van Riel PLCM. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:479–88. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.004
 67. Radner H, Yoshida K, Solomon DH. Multimorbidity and rheumatic conditions – enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:252–6. doi: 10.1038/nrrheum.2013.212
 68. Radber H, Yoshida K, Hmamouchi I, et al. Treatment patterns of multimorbid patients with rheumatoid arthritis: results from an International cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2015;42:1099–104. doi: 10.3899/jrheumat.141534
 69. Ranganath VK, Maranian P, Elashoff DA, et al. Comorbidity are associated with poorer outcome in community patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2013;52:1809–17. doi:10.1093/rheumatology/kes224
 70. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, et al. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology*. 2013;52:99–110. doi: 10.1093/rheumatology/kes262
 71. Crepaldi G, Scire C.A, Carrara G, et al. Dissecting the impact of comorbidities on disease activity in rheumatoid arthritis: ancillary analysis from the COMORA Study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):643. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.4388
 72. Gerhold K, Richter A, Schneider M, et al. Health-related quality of life in patients with long-standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: data from the German biologics register RABBIT. *Rheumatology* 2015. doi: 10.1093/rheumatology/kev194
 73. Richards J, Dowell SM, Quinones ME, Kerr GS. How to use biologic agents in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid disease. *BMJ*. 2015; 351:h3658. doi: 10.1136/bmj.h3658
 74. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. Evidence-based recommendations for the management of comorbidities in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: expert opinion of the Canadian dermatology-rheumatology comorbidity initiative. *J Rheumatol*. 2015. doi: 10.3899/jrheumatol/141112
 75. Pereira IA, da Mota LMH, Cruz BA, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52:474–95.
 76. Hyrich K, Symmons D, Watson K, et al. BSRBR Control Centre Consortium on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated patients with rheumatoid arthritis: results from a national register. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:895–8. doi: 10.1136/ard.2005.043158
 77. Briggs AM, March L, Lassere M, et al. Baseline comorbidities in a population-based cohort of rheumatoid arthritis patients receiving biological therapy: data from the Australian Rheumatology Association Database. *Intern J Rheumatol*. 2009; article ID861481
 78. Forsblad-d'Elia H, Bengtsson K, Dehlin M, et al. Comparison between comorbid conditions in patients with rheumatoid arthritis with or without biological therapy: a registered-based cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:(Suppl 2):247. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.3184
 79. Dougados M, Soubrier M, Antunes A. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their moni-

- toring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:62–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
80. Sokka S, Kautiainen H, Toloza S, et al. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1491–6. doi:10.1136/ard.2006.069252
 81. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Насонов ЕЛ. Стрессовые факторы и депрессивные расстройства при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):98–103 [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Nasonov EL. Stressors and depressive disorders in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):98–103 (In Russ.)].
 82. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther*. 2014;36:427–35. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.014
 83. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1549–51. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205228
 84. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421–33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421–33 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
 85. Curtis JR, Zhang J, Xie F, et al. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the United States. *Arthritis Care Res*. 2014 Nov;66(11):1604–11. doi:10.1002/acr.22383
 86. Alsaeedi S, Keystone EC. Oral or subcutaneous methotrexate for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Oct;10(10):578–9. doi:10.1038/nrreum.2014.129
 87. Muller RB, von Kempis J, Haile ER, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-world data from the St.Gallen cohort. *Semin Arthr Rheum*. 2015. doi: 10.1016/j.semarthritis.2015.02.009
 88. Strand V, Williams S, Miller PSJ, et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis (RA): analysis from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) database. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 3):71(P0064).
 89. Agenova S, Steenberg HW, van Nies JAB, et al. Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. *Ann Rheum Dis*. 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207080
 90. Aga A-B, Lie E, Uhling T, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000–2010. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:381–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204020
 91. Moura CS, Abrahamowicz M, Beachamp M-E, et al. Early medication use in new-onset rheumatoid arthritis may delay joint replacement: results of a large population-based study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:197. doi: 10.1186/s13075-015-0713-3
 92. Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, et al. Propensity-adjustment association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:334–42. doi: 10.1002/art.37723
 93. Mikuls TR, Fay BT, Michaud K, et al. Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry. *Rheumatology*. 2011;50:101–9. doi: 10.1093/rheumatology/keq232
 94. Pope JE, Hong P, Koehler BE. Prescribe trends in disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a survey of practicing Canadian rheumatologist. *J Rheumatol*. 2002;29:255–60.
 95. Thiele K, Buttgerit F, Huscher D, Zink A. Current use of glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis in Germany. *Arthritis Rheum*. 2005;53:740–7. doi: 10.1002/art.21467
 96. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1982–90. doi: 10.1093/rheumatology/ker017
 97. Andre V, Le Goff B, Leux C, et al. Information on glucocorticoid therapy in the main studies of biological agents. *Joint Bone Spine*. 2011;78:478–83. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.01.001
 98. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):238–50 [Nasonov EL. New guidelines for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): The place of glucocorticoids. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;53(3):238–250 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
 99. Emery O, van Vollenhoven RN, Ostergaard M, et al. Guidelines for initiation of anti-tumor necrosis therapy in rheumatoid arthritis: similarities and differences across Europe. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:456–9. doi: 10.1136/ard.2008.100362
 100. Putric P, Ramino S, Kvein TK, et al., Working Group «Equity in access to treatment of rheumatoid arthritis in Europe». *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):198–206. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202603
 101. Putric P, Ramino S, Kvein TK, et al., Working Group «Equity in access to treatment of rheumatoid arthritis in Europe». Variations in criteria regulating treatment with reimbursed biologic DMARDs across European countries. Are differences related to country's wealth? *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):2010–21. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203819