

Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016

Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;
2119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
134A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; *8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов;
nasonov@iramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov;
nasonov@iramn.ru

Поступила 10.03.17

Ранний артрит, который часто определяют как недифференцированный артрит (НДА), может быть ранней стадией ревматоидного артрита (РА), первым проявлением широкого спектра ревматических заболеваний и в течение длительного времени оставаться недифференцированным или завершаться спонтанно. В статье обсуждаются новые рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по ведению пациентов с ранним артритом, в которых отражены достижения за последние 10 лет, связанные с новыми методами диагностики и лечения раннего артрита, в первую очередь — как кардинального симптомокомплекса РА. Рекомендации включают три общих принципа и 12 рекомендаций, касающихся диагностики и лечения раннего артрита. Особое внимание уделяется необходимости раннего назначения метотрексата, монотерапия которым является «золотым стандартом» в фармакотерапии РА. В заключение обсуждаются новые данные, касающиеся возможности профилактики РА в группе пациентов с АЦЦП-положительными артралгиями.

Ключевые слова: ранний артрит; ревматоидный артрит; метотрексат; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Для ссылки: Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):138-150.

THE 2016 EULAR GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EARLY ARTHRITIS Nasonov E.L.^{1,2}

Early arthritis, which is frequently defined as undifferentiated arthritis, can be an early stage of rheumatoid arthritis (RA), the first manifestation of a wide spectrum of rheumatic diseases and remain undifferentiated for a long time or end spontaneously. The article discusses new European League Against Rheumatism (EULAR) guidelines for the management of patients with early arthritis, which reflect the past decade's advances in new methods for the diagnosis and treatment of early arthritis primarily as a cardinal RA symptom complex. The guidelines include three general principles and 12 recommendations for the diagnosis and treatment of early arthritis. Special attention is given to the need for early use of methotrexate, monotherapy with the latter is the gold standard for the pharmacotherapy of RA. In conclusion, the paper discusses new evidence for the possibilities of preventing RA in a group of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies positive patients with arthralgias.

Key words: early arthritis; rheumatoid arthritis; methotrexate; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

For reference: Nasonov E.L. The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):138-150 (In Russ.).
doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-138-150>

Артрит периферических суставов относится к числу самых частых проявлений в дебюте ревматических заболеваний, а определение его нозологической принадлежности и рациональная терапия на ранней стадии (ранний артрит) представляют сложную клиническую проблему. Ранний артрит, который часто определяют как недифференцированный артрит (НДА), может быть ранней стадией ревматоидного артрита (РА), первым проявлением широкого спектра ревматических заболеваний, в течение длительного времени оставаться недифференцированным или завершаться спонтанно (так называемый «самолimitирующий» артрит) [1]. Первая версия рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по ведению (диагностике, лечению, обучению пациентов и др.) пациентов с ранним артритом была опубликована в 2007 г. [2]. Позднее (2010–2016) эксперты EULAR разработали рекомендации, касающиеся в первую очередь стратегии и тактики лечения раннего РА синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [3–7]. Новая вер-

сия рекомендаций EULAR по ведению пациентов с ранним артритом отражает достижения, касающиеся новых методов диагностики и лечения раннего артрита, в первую очередь как кардинального симптомокомплекса в дебюте РА, за последние 10 лет [8]. Рекомендации включают три общих принципа и 12 рекомендаций.

Принцип А. Ведение пациентов с ранним артритом должно быть направлено на организацию оптимального диагностического и лечебного процесса (best care) и основываться на «совместном решении пациента и ревматолога». Это положение рассматривается как всеобъемлющий процесс коммуникации, включающий обмен информацией, знаниями, и направлено на достижение консенсуса в отношении стратегии и тактики диагностики и лечения болезни.

Принцип В. Ревматологи — специалисты, которые должны оказывать первичную помощь пациентам с ранним артритом, поскольку исходы у пациентов, наблюдающихся у ревматологов, лучше, чем при наблюдении у врачей общей практики [9, 10]. В то же время подчеркивается, что данная рекомендация

зависит от структуры ревматологической службы в разных странах и при нехватке ревматологов эта роль может делегироваться врачам общей практики (терапевтам), имеющим опыт ведения пациентов с ревматическими заболеваниями, при консультативной поддержке специалиста-ревматолога.

Принцип С. Достоверный диагноз пациентам с ранним артритом может быть поставлен только после тщательного клинического обследования, которое должно быть подкреплено анамнестическими данными, клиническим осмотром, необходимыми лабораторными и инструментальными методами исследования.

Рекомендация 1 (уровень доказательности Ib; сила рекомендации B). Пациент с артритом (отек любого сустава в сочетании с болями и скованностью более 30 мин) должен быть направлен на консультацию к ревматологу в течение не более 6 нед от момента появления симптомов артрита.

Обращается внимание на необходимость разработки и совершенствования опросников для пациентов и врачей общей практики (терапевтов), применение которых может способствовать более быстрой диагностике раннего артрита [11, 12]. Эта рекомендация подкрепляется данными многочисленных исследований, свидетельствующих о том, что задержка в направлении к ревматологу — одна из ведущих причин поздней постановки диагноза, а следовательно, назначения адекватной терапии [9, 10, 13, 14].

Рекомендация 2 (уровень доказательности IIb; сила рекомендации C; рис. 1). Клиническое обследование является методом выбора для выявления артрита и может быть подкреплено ультразвуковым исследованием (УЗИ) суставов.

Хотя в серии исследований продемонстрирована более высокая «чувствительность» УЗИ в отношении выявления синовита мелких суставов кистей и коленного сустава [15], чем при клиническом осмотре, следует принимать во внимание низкую специфичность выявляемых при УЗИ изменений и отсутствие данных об их прогностическом значении в отношении риска развития РА [14]. Сходный вывод делается и в отношении магнитно-резонансной томографии (МРТ) [15, 16]. Рекомендуется проводить МРТ

только в сложных случаях, но не для прогнозирования развития РА у пациентов с ранним артритом в качестве рутинного метода.

Рекомендация 3 (уровень доказательности IIb; сила рекомендации C). При невозможности поставить достоверный диагноз у пациентов с ранним НДА следует оценить факторы риска развития стойкого и/или «эрозивного» артрита. К ним относятся число припухших суставов, острофазовые показатели (СОЭ, уровень С-реактивного белка — СРБ), РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и данные визуализации (imaging), включающие рентгенологическое исследование, УЗИ и МРТ суставов.

По мнению экспертов, важно отличать ранний НДА от раннего РА. Известно, что у пациентов с ранним артритом после исключения других заболеваний (инфекционный артрит, артриты при заболеваниях соединительной ткани, реактивный артрит, периферический артрит при спондилоартропатиях и кристаллические артриты) «рабочим» диагнозом нередко остается НДА. Тем не менее наиболее часто (примерно в половине случаев) ранний артрит эволюционирует в РА [17–20].

Следующим этапом диагностического процесса является оценка клинических и лабораторных «маркеров» риска персистирования артрита и формирования эрозий в суставах — параметров, часто определяющих постановку диагноза достоверного РА [21]. Проведено очень много исследований, свидетельствующих о том, что «позитивность» по РФ и/или АЦЦП и уровень антител в сыворотке являются прогностическим фактором персистирующего и эрозивного артрита. Это послужило основанием для включения этих показателей в диагностические критерии РА Американской коллегии ревматологов (ACR)/EULAR 2010 г. [21]. Выявлена независимая связь между обнаружением АЦЦП, диагнозом РА и рентгенологическим прогрессированием деструкции суставов при раннем РА [22–26]. Значение РФ для диагностики РА не однозначно. По данным большинства исследований, «чувствительность» РФ для диагностики РА умеренная (40–60%), реже высокая (60–80%), а «специфичность» колеблется от 60 до 80%.

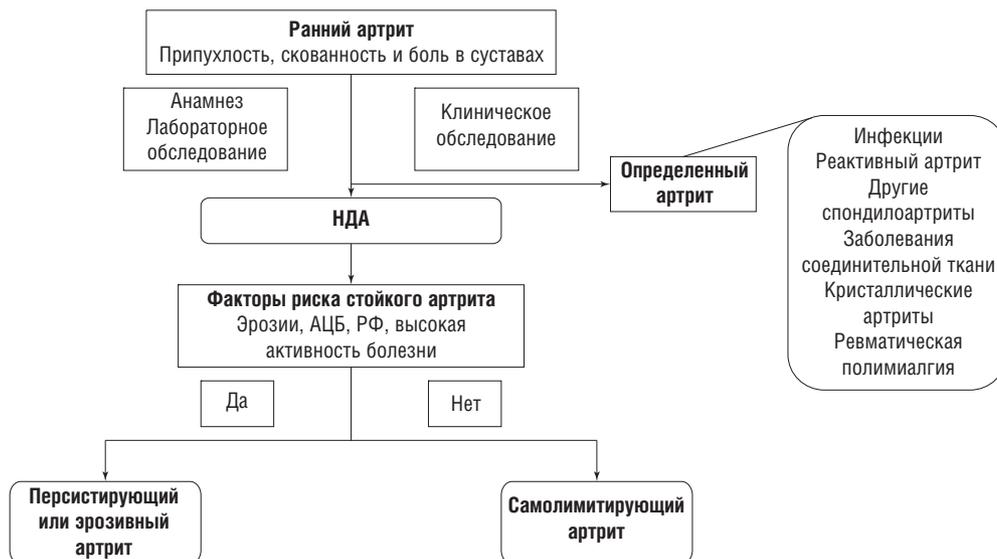


Рис. 1. Диагностика и прогноз при раннем артритe. АЦБ — антитела к цитруллинированным белкам, РФ — ревматоидный фактор

«Чувствительность» АЦЦП сходна с таковой для РФ (60–80%), но «специфичность» выше, чем РФ, – 80–100%. В серии исследований показано, что «специфичность» одномоментного обнаружения РФ и АЦЦП такая же, как только РФ или только АЦЦП [14, 17, 18, 27–31]. Высокие титры РФ и/или АЦЦП более «строго» ассоциируются с диагнозом РА [отношение шансов (ОШ)=3,9], чем низкие титры антител (ОШ=2,2) [32]. Определение антител к модифицированному цитруллинированному виментину не имеет существенных преимуществ перед определением АЦЦП [33–39]. Исследование антикарбамилированных антител также не имеет существенной дополнительной «ценности» для диагностики РА у пациентов с ранним артритом по сравнению с РФ и АЦЦП [40].

Важным «предиктором» возможности развития РА у пациентов с ранним артритом являются эрозии в суставах, выявление которых с помощью стандартного рентгенологического исследования позволяет в большинстве случаев поставить достоверный диагноз этого заболевания [21, 41]. Обнаружение «субклинического» синовита с помощью УЗИ и/или МРТ суставов создает предпосылки для прогнозирования риска прогрессирования поражения суставов при раннем РА, но имеет низкую «специфичность» в отношении постановки диагноза РА [16, 42]. Синовит сгибателей и разгибателей кисти по данным УЗИ [43] и МРТ [44] – «специфичный», но «мало чувствительный» признак РА.

Рекомендация 4 (уровень доказательности Ia; сила рекомендации A; рис. 2). Пациентам, имеющим факторы риска развития стойкого (персистирующего) артрита, следует незамедлительно назначить БПВП, желателно не позднее чем через 3 мес от момента развития первых симптомов, даже если спектр клинических проявлений не соответствует критериям воспалительного ревматического заболевания.

По мнению экспертов, эта рекомендация имеет решающее значение для улучшения прогноза у пациентов с ранними хроническими артритами, включая ранний РА,

ранний псориатический артрит (ПсА), или у пациентов, имеющих риск стойкого и/или эрозивного артрита, который в определенной степени можно рассматривать как синоним РА. Положение о необходимости начать терапию в течение первых 3 мес от момента развития симптомов соответствует представлению об «окне возможности». Установлено, что инициация терапии БПВП в эти сроки ассоциируется с улучшением прогноза: частота достижения ремиссии, эффективность терапии (положительная динамика индексов активности), замедление прогрессирования деструкции суставов (по данным рентгенологического исследования) и параметры, отражающие качество жизни пациентов (HAQ) [45–49]. Эксперты, однако, подчеркивают, что в реальной клинической практике допускается «задержка» с назначением БПВП до 6 мес после появления первых симптомов (припухлость суставов) артрита [32, 49, 50].

Рекомендация 5 (уровень доказательности IA; сила рекомендации A). Среди БПВП МТ является «якорным» препаратом и, в отсутствие противопоказаний, является обязательным компонентом стратегии «первой линии» у пациентов с риском персистирувания раннего артрита (табл. 1 и 2).

Это положение проходит красной нитью через все рекомендации, касающиеся терапии раннего артрита и раннего РА [1–6, 50, 51]. Данные, касающиеся эффективности монотерапии МТ, комбинированной терапии МТ и другими БПВП или МТ и ГК, суммированы в табл. 1. В исследовании CareRA (Care in early RA) [52] была установлена высокая (и сходная) частота развития ремиссии у пациентов с ранним РА и высоким риском прогрессирования, получавших монотерапию МТ, комбинированную терапию МТ и СУЛЬФ или МТ и ЛЕФ в комбинации с «bridging»-терапией высокими дозами ГК. В исследовании COBRA-light (COmbinatietherapie Bij Rheumatoide Artritis) лечение МТ в сочетании с высокими дозами преднизолона (ПРЕД) столь же эффективна в отношении развития ремиссии, как и комбинированная терапия МТ +

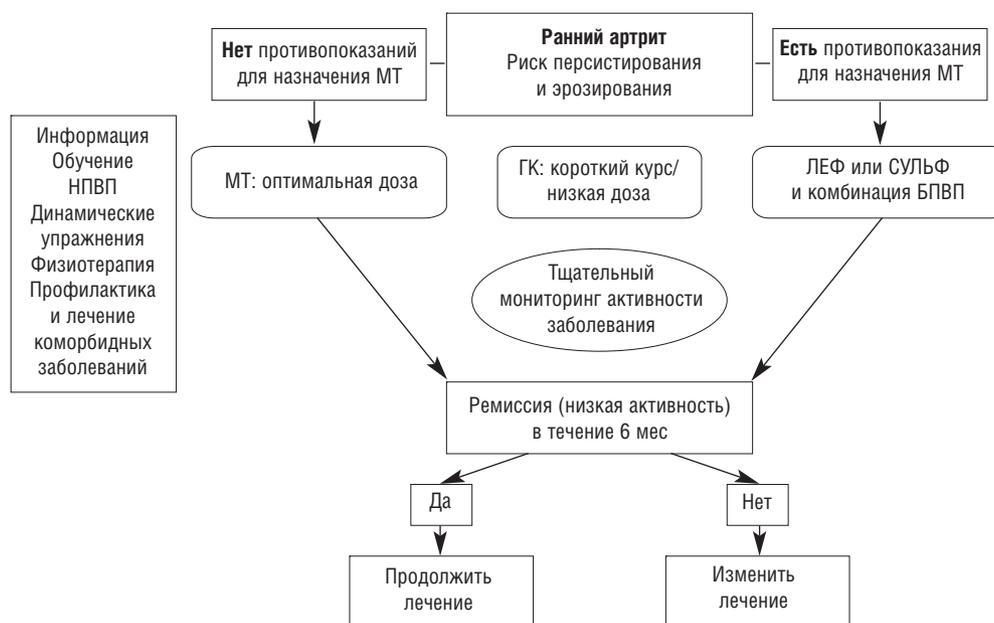


Рис. 2. Ранний артрит: стратегия лечения. МТ – метотрексат, ГК – глюкокортикоиды, ЛЕФ – лефлуномид, СУЛЬФ – сульфасалазин

СУЛЬФ + ПРЕД [53]. Еще в одном исследовании – tREACH (treatment in the Rotterdam Early Arthritis Cohort study) – комбинированная терапия МТ, СУЛЬФ и гидроксихлорохином (ГХ) в сочетании с ГК не превосходила по эффективности монотерапию МТ и ГК [54]. По данным исследования TEAR (The Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis), монотерапия МТ не уступает по эффективности комбинированной терапии МТ + СУЛЬФ + ГК [55]. Все это вместе взятое, а также данные о худшей переносимости комбинированной терапии БПВП по сравнению с монотерапией МТ [56] послужили основанием для того, чтобы рекомендовать монотерапию МТ (с ГК или без них) в качестве «терапии выбора» у подавляющего большинства пациентов с артритом.

Важный аспект эффективного лечения раннего артрита связан с оптимизацией дозы МТ. Речь идет о быстрой эскалации дозы препарата (до 20–20 мг/нед), рациональном применении подкожной формы МТ, которая должна рассматриваться при назначении высокой дозы препарата (≥ 15 мг/нед) или плохой переносимости таблетированной формы препарата [57].

В серии РКИ было показано, что комбинированная терапия МТ и ГИБП эффективнее монотерапии МТ [56]. В то же время материалы систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) позволили сделать «парадоксальный» вывод о том, что более высокая эффективность ГИБП в комбинации с МТ, по сравнению с монотерапией МТ, может быть частично связана с использованием недостаточно адекватных доз МТ и таблетированной формы, а не более эффективной подкожной формы этого препарата [58]. Монотерапия ингибиторами Янус-киназы (JAK) эффективнее монотерапии МТ [59, 60]. Однако и в этих исследованиях большинство больных получали неадекватную дозу МТ (около 15 мг/нед) и только в таблетированной форме.

Доказано, что пошаговая интенсификация терапии (step-up): вначале монотерапия МТ (или комбинированная терапия МТ и стандартными БПВП) и только при недостаточной ее эффективности ГИБП – столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП (индукционная терапия) начиная с дебюта болезни [61–73]. Преимущество комбинированной терапии МТ и ГИБП по сравнению с монотерапией МТ в отношении торможения деструкции суставов по данным рентгенологического исследования выражено в минимальной степени, и имеет ли это реальное прогностическое значение – остается не ясным. Более того, данные метаанализов РКИ не выявили достоверных различий в клинической эффективности «тройной» комбинированной терапии стандартными БПВП (главным образом, МТ в комбинации с СУЛЬФ и ГХ) по сравнению с комбинированной терапией МТ и ГИБП [74–76], в отношении как прогноза, так и возможности поддержания ремиссии. При этом эффективную дозу МТ (> 15 мг/нед) как в основной, так и в контрольной группах получали только 25–50% пациентов.

Исследований сравнительной эффективности монотерапии МТ и других БПВП – ЛЕФ, СУЛЬФ и ГХ – не проводилось. По данным исследований, включающих пациентов с развернутым РА, которые были проведены более 15 лет назад, ЛЕФ не уступает МТ, а эффективность СУЛЬФ и, особенно, ГХ достоверно ниже, чем у МТ [1, 7]. Новые данные, касающиеся сравнения эффективности и безопасности МТ и ЛЕФ (а также других БПВП) при раннем РА, отсутствуют. В то же время ГХ в комбинации с МТ обладает определенными позитивными метаболическими эффектами [77–79], что позволяет рекомендовать его назначение в комбинации с МТ пациентам, имеющим кардиоваскулярную коморбидность и сахарный диабет.

Рекомендация 6 (уровень доказательности IV; сила рекомендации D). Нестероидные противовоспалительные

Таблица 1 Сравнительная эффективность индукционной терапии ГИБП и МТ с последующей отменой ГИБП по сравнению с монотерапией МТ при раннем артрите

Исследование (уровень доказательности)	Отмена ГИБП	Отмена, начиная с	Характеристика пациентов	Начальная терапия	Клинический исход после отмены ГИБП	Рентгенологическое прогрессирование после отмены ГИБП
Detert J. et al. [63] HIT HARD (1b)	Да	Недели 24	Ранний РА (n=87) (n=85)	АДА + МТ МТ + ПЛ	DAS28 ремиссия через 48 нед 42% 37%	сСШ через 48 нед 2,6 6,4*
Atsumi T. et al. [65] C-OPERA (1b)	Да	Недели 52	Ранний РА, высокий риск прогрессирования (n=108) (n=71)	ЦЗП + МТ МТ+ ПЛ	Ремиссия SDAI через 104 нед 41% 29%*	Число пациентов с Δ сСШ $\geq 0,5$ через 2 года 16% 32%***
Horslev-Petersen K. et al. [68] OPERA (2b)	При низкой активности	Недели 54	Ранний артрит (n=89) (n=91)	АДА+МТ МТ+ПЛ	DAS28-CPB <2,6 через 24 мес 69% 66%	Число пациентов с Δ сСШ $\geq 0,5$ через 2 года 84% 80%
Smolen J.S. et al. [71] OPTIMA (2b)	При низкой активности	Недели 26	Ранний артрит (n=102) (n=112)	АДА+МТ МТ+ПЛ	DAS28-CPB <2,6 через 78 нед 66% 68%**	Число пациентов с Δ сСШ $\geq 0,5$ через 78 нед 81% 78%
Emery P. et al. [67] AVERT (2b)	При низкой активности	Недели 54	Ранний артрит с АЦЦП (n=119) (n=116) (n=116)	АБЦ+МТ АВЦ+ПЛ МТ+ПЛ	DAS28-CPB <2,6 через 18 мес 18% 12% 9%*	Нет данных

Примечание. HIT HARD – High Induction Therapy with Anti-Rheumatic Drugs; C-OPERA – Certolizumab-Optimal Prevention of joint damage for Early RA; OPERA – Optimized treatment algorithm in Early RA; AVERT – Assessing Very Early Rheumatoid arthritis Treatment. АДА – адалимумаб, ПЛ – плацебо, ЦЗП – цертолизумаба пэгол, АБЦ – абатацепт, сСШ – средний счет Шарпа. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

препараты (НПВП) эффективны в качестве симптоматической терапии, но должны использоваться в минимально эффективных дозах и в течение максимально короткого времени, после оценки желудочно-кишечных, почечных и кардиоваскулярных факторов риска. Это рекомендация соответствует мнению экспертного сообщества, акцентирующего внимание в первую очередь на безопасности применения этого класса препаратов в ревматологии [80]. (<http://www.fda.gov>; <http://www.ema.europa.eu>).

Рекомендация 7 (уровень доказательности IA; сила рекомендации A). Системное применение ГК позволяет снизить интенсивность боли, подавить воспаление и замедлить прогрессирование деструкции суставов, но, с учетом кумулятивного накопления нежелательных реакций (НР), ГК следует применять в максимально низких дозах и в течение не более 6 мес. Внутрисуставное (в/с) назначение ГК целесообразно использовать для подавления локальных суставных проявлений раннего артрита.

Данные метаанализа нескольких РКИ (хотя только небольшое число исследований было проведено у пациентов с ранним артритом) свидетельствуют о том, что системное применение ГК улучшает «клинические» и «структурные» исходы РА [56, 81, 82]. Обращается особое внимание на риск НР (инфекционных осложнений и кардиоваскулярной патологии, увеличения массы тела, артериальной гипертензии, диабета, катаракты, остеопороза), который нарастает при достижении высокой кумулятивной дозы ГК и их длительном приеме [83–91].

Особо подчеркивается недопустимость монотерапии ГК, которая может «маскировать» симптомы раннего артрита и, тем самым, затруднять диагностику других ревматических заболеваний, дебютирующих с поражения суставов.

Рекомендация 8 (уровень доказательности Ib и IV; сила рекомендации A и D). Основная цель назначения терапии БПВП – достижение ремиссии. Регулярная оценка активности заболевания, НР и характера коморбидной патологии создает предпосылки для выбора оптимальной терапии, направленной на достижение этой цели.

Следует обратить внимание, что предыдущие рекомендации, касающиеся ведения пациентов с ранним РА [1], были фактически первыми, в которых именно достижение ремиссии рассматривалась как основная цель фармакотерапии, и предвосхищали концепцию «Лечение до достижения цели – Treat to Target», сформулированную для РА [92], а затем других ревматических заболеваний, включая ПсА [93], спондилоартриты [94], подагру [95] и системную красную волчанку (СКВ) [96]. Доказано, что ремиссия ассоциируется с лучшими исходами, чем низкая активность болезни [97–99]. Для характеристики состояния ремиссии на фоне терапии рекомендуется использовать ACR-EULAR Boolean или клинические индексы ремиссии [100].

Рекомендация 9 (уровень доказательности IA и IV; сила рекомендации A и D). Мониторинг эффективности терапии должен включать определение числа болезненных и припухших суставов, общую оценку состояния здоровья по мнению врача и пациента и, в качестве компонентов

Таблица 2 Стратегические («Лечение до достижения цели») исследования эффективности индукционной и последовательной (step-up) терапии у пациентов с ранним артритом

Исследования (уровни доказательности)	Число больных	Начальная терапия	Тип интенсификации терапии	Пошаговая (step-up) интенсификация с:	Ремиссия через 12 мес	Рентгенологическое прогрессирование после отмены терапии	
Nam J. et al. [72] (IDEA) (1b)	55	ИНФ + МТ	Увеличение дозы ИНФ	26-й недели	DAS44 <1,6	48% ΔсСШ через 50 нед	1,2
	57	МТ + МПРЕД + ПЛ	Комбинированная терапия БПВП			36%	2,8
Ter Wee M. et al. [73] (COBRA-light) (1b)	81	МТ + СУЛЬФ + ГК	Увеличение дозы МТ, затем ЭТЦ	26-й недели	DAS44 <1,6	47% ΔсСШ через 52 нед	0,5±1,6 0,6±1,4
	81	МТ + ГК	ЭТЦ			38%	
Horslev-Petersen K. et al. [69] (OPERA) (1b)	89	АДА + МТ	БПВП в комбинации с ГИБП	12-й недели	DAS28-CPB <2,6	74% сСШ через 51 нед	5,0±5,2 5,5±6,2
	91	МТ + ПЛ	БПВП в комбинации с АДА			49%***	
De Jong P. et al. [54] (tREACH) (1b)	91	Комбинированная терапия БПВП + ГК (в/м)	МТ + ЭТЦ, затем МТ + АДА	12-й недели	DAS <1,6	61% ΔсСШ через 52 нед	0,1 (0,0–1,0) 0,0 (0,0–1,0)
	93	Комбинированная терапия БПВП + ГК (п/о)	МТ + ЭТЦ, затем МТ + АДА			54%	
	97	МТ + ГК (п/о)	МТ + ЭТЦ, затем МТ + АДА			51%	0,0 (0,0–1,0)
Atsumi T. et al. [65] (C-OPERA) (2c)	159	ЦЗП + МТ	Открытое ЦЗП + МТ	24-й недели	DAS28 <2,6	57% ΔсСШ через 52 нед	0,4±2,7 1,6±4,9
	157	МТ + ПЛ	ЦЗП + МТ			37%***	
Bijlsma J. et al. [66] (U-ACT-EARLY STRATEGY STUDY) (1b)	106	ТЦЗ + МТ	ТЦЗ + МТ + ГХ, затем ингибиторы ФНО + МТ	24-й недели	DAS28 <2,6 с ЧПС ≤4	86% ΔсСШ через 52 нед	0,5±1,5
	103	ТЦЗ + ПЛ	ТЦЗ + ГХ, затем ТЦЗ + МТ			88%	0,8±3,2
	108	МТ + ПЛ	МТ + ГХ, затем МТ + ТЦЗ			77%	1,0±2,9*

Примечание. IDEA – The Infliximab as Induction Therapy in Early Rheumatoid Arthritis, МПРЕД – метилпреднизолон, ИНФ – инфликсимаб, ЭТЦ – этанерцепт, ТЦЗ – тоцилизумаб, в/м – внутримышечно, п/о – перорально, ФНО – фактор некроза опухоли.

индексов активности, показатели СОЭ и СРБ. Активность артрита должна оцениваться каждые 1–3 мес до достижения ремиссии. Для оценки исходов заболевания следует оценивать прогрессирование деструкции суставов по данным рентгенологического обследования и мнение пациентов (patient-reported outcome).

Рекомендация 10 (уровень доказательности IA; сила рекомендации B). У пациентов с ранним артритом нефармакологические методы, включающие динамические упражнения и физиотерапию, могут рассматриваться как компонент дополнительной терапии.

Эта рекомендация экстраполирована из материалов крайне немногочисленных РКИ, касающихся использования нефармакологических методов при РА [56, 101]. Имеются данные, что физиотерапия положительно влияет на функциональный статус пациентов, но не на активность заболевания [102], а физические упражнения улучшают функцию кисти [103, 104].

Рекомендация 11 (уровень доказательности IIb; сила рекомендации C и D). При раннем артрите важным компонентом ведения пациентов являются рекомендации, касающиеся отказа от курения, гигиены зубов и полости рта, контроля массы тела, профилактики и лечения коморбидных заболеваний, вакцинации.

Эта рекомендация, основанная на мнении экспертов, учитывает данные многочисленных исследований, подтверждающих значение профилактики и лечения коморбидной патологии (инфекции, сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, поражение легких, остеопороз, депрессия, злокачественные новообразования) для улучшения прогноза у пациентов с ранним артритом [105–111]. Установлено, что коморбидность влияет на продолжительность жизни, функциональный статус и качество жизни пациентов независимо от активности заболевания, снижает эффективность терапии и увеличивает риск НР. Например, отмечена связь между увеличением индекса массы тела [112–115], курением [116–119] и снижением вероятности достижения ремиссии на фоне лечения БПВП и ГИБП.

Рекомендация 12 (уровень доказательности Ia и Ib; сила рекомендации B). Важное значение имеет корректное информирование пациентов о характере заболевания (включая коморбидную патологию), его исходах, достоинствах и потенциальных недостатках терапии.

Имеются данные, что приверженность пациентов лечению зависит в первую очередь от качества информации, предоставляемой пациенту, и в целом от создания атмосферы доверия врача и пациента [56, 120].

Обсуждение

Подготовка обновленной версии рекомендаций EULAR, касающихся ведения пациентов с ранним артритом, основана на методах, предложенных комитетом EULAR по стандартизации [121]. Ведение (management) пациентов с ранним артритом включает следующие компоненты, фокусирующиеся на снижении риска хронизации заболевания: направление пациентов на консультацию ревматолога (referral), постановка диагноза, оценка прогноза, информирование и обучение пациентов, назначение нефармакологических и фармакологических методов лечения и динамическое наблюдение. Следует обратить внимание на ограниченность данных, касающихся ведения пациентов с собственно «ранним артритом». Поэто-

му при создании рекомендаций эксперты учитывали материалы исследований, касающиеся раннего РА и даже развернутого РА. Однако, по мнению экспертов, эта экстраполяция вполне допустима в отношении «раннего артрита, имеющего тенденцию к хроническому течению». Как уже отмечалось, во многом рекомендации, касающиеся ведения пациентов с ранним стойким артритом, совпадают с рекомендациями по лечению пациентов с ранним РА (обычно длительностью <6 мес) [4, 5]. В состав комитета вошли 20 ведущих ревматологов из 12 стран Европы, социальный работник и два представителя организаций пациентов. Следует обратить внимание на очень высокий уровень согласия между экспертами по каждому пункту рекомендаций (в среднем от 9,0 до 9,9). Экспертами был сформулирован широкий круг вопросов в отношении ведения пациентов с ранним артритом, требующих дальнейших исследований.

Диагноз и прогноз

1. Какие «инструменты» могут помочь врачам общей практики диагностировать ранний артрит и решить вопрос о направлении пациента на консультацию к ревматологу в первую очередь?

2. Может ли УЗИ суставов улучшить диагностику и оценку прогноза?

3. Может ли МРТ суставов улучшить диагностику и оценку прогноза?

4. Каково диагностическое значение скрининга на антинуклеарный фактор?

5. Какие новые биомаркеры могут помочь улучшить оценку активности заболевания, прогнозирование эффективности терапии?

Лечение и исход

1. Можно ли разработать модель, позволяющую прогнозировать оптимальную терапевтическую стратегию при раннем артрите?

2. Можно ли определить, при каком уровне риска развития стойкого артрита различные методы фармакотерапии будут иметь лучшее соотношение эффективность/безопасность?

3. Обладает ли комбинированная терапия стандартными БПВП лучшим соотношением эффективность/безопасность, чем монотерапия МТ?

4. Можно ли улучшить определение терминов «низкая доза» и «короткий курс» ГК с оптимальным соотношением польза/риск в среднесрочной и долгосрочной перспективах?

5. Каков оптимальный режим (низкая дневная доза, или высокая доза с быстрым снижением, или парентеральное введение) применения ГК для достижения наиболее благоприятного исхода при раннем артрите?

6. Сможет ли «инструментальная» ремиссия быть более полезной, чем «клиническая ремиссия», для выбора терапии?

7. Каков оптимальный интервал для оценки рентгенологического прогрессирования деструкции суставов?

8. Какова эффективность нефармакологических методов лечения?

9. Могут ли физические упражнения и активность снизить риск сердечно-сосудистой патологии?

10. Какой план исследований наиболее подходит для оценки сравнительной эффективности и фармакоэкономических преимуществ различных терапевтических стратегий лечения раннего артрита?

11. Приводят ли отказ от курения, гигиена полости рта, диетические рекомендации и психологическая коррекция к улучшению прогноза?

12. Какие методы образования пациентов и физические упражнения наиболее эффективны при раннем артрите?

В заключение целесообразно акцентировать внимание на новых данных, которые пока не нашли отражение в рекомендациях EULAR по ведению пациентов с ранним артритом, но могут иметь решающее значение в отношении профилактики и лечения РА. Речь идет о возможности замедления или даже предотвращения трансформации раннего артрита в РА, т. е. фактически о вторичной профилактике РА [122–125] (табл. 3). В этом отношении особый

интерес представляет субанализ исследования PROMPT (The **PRO**bable rheumatoid arthritis: **Me**thotrexate versus **P**lacebo **T**reatment) [131, 132, 134], в которое было включены пациенты с НДА, которые не соответствовали критериям ACR (1987). Напомним, что пациенты, включенные в это исследование, были рандомизированы на две группы, первой из которых назначался МТ (стартовая доза 15 мг/нед п/о), а второй — плацебо (ПЛ). Продолжительность лечения составила 12 мес. В группе пациентов, получавших МТ, отмечено замедление развития РА и прогрессирования суставов, особенно выраженные в группе АЦЦП-позитивных пациентов (67% против 93%; $p < 0,001$) [134]. Однако через 5 лет достоверных различий в группах, получавших годовой курс МТ и ПЛ, выявлено не было

Таблица 3 Основные клинические исследования, направленные на предотвращение развития РА

Авторы	Тип исследования (число больных)	Заболевание	Лечение	Исход	Результаты	Выводы
Bos W. et al. [126]	РКИ (n=83)	АЦЦП- и/или РФ-позитивная артралгия	100 мг ДП (в/м) против 100 мг ПЛ в начале и через 6 нед	Соответствие критериям РА (ACR, 1987) в процессе проспективного наблюдения	У 3 из 42 (7,1%) в группе ДП против 3 из 41 (7,3%) в группе ПЛ через 26 нед	ДП не предотвращает развитие РА
Salem B. et al. [127]	РКИ (n=17)	НДА <12 мес с обострением после введения ГК	ИНФ (3 мг/кг) против ПЛ через 9, 2, 6 и 14 нед	Соответствие критериям РА (ACR, 1987) через 52 нед	У 10 из 10 (100%) против 5 из 7 (71%)	У пациентов с прогностически неблагоприятным течением НДА короткий курс ИНФ не предотвращает развитие РА
Emery P. et al. [128]	РКИ (n=50)	АЦЦП-позитивный НДА	АБЦ (10 мг/кг) против ПЛ в течение 6 мес	Соответствие критериям РА (ACR, 1987) через 1 год	12 из 26 (46%) в группе АБЦ против 16 из 24 (67%) в группе ПЛ	Монотерапия АБЦ не предотвращает развитие РА
Machold K. et al. [129]	РКИ (n=303)	НДА >1 сустава длительностью <16 нед	120 мг МПРЕД (в/м) против ПЛ (в/м)	Развитие РА через 52 нед	У 69 из 153 (45,1%) против 76 из 150 (50,7%) в группе ПЛ	Лечение МПРЕД при раннем НДА замедляет прогрессирование у 1 из 10 пациентов
Verstappen S. et al. [130]	РКИ (n=222)	НДА ≥2 суставов длительностью 4–10 нед	3 инъекции МПРЕД (80 мг в/м) против ПЛ – 0, через 1 и 2 нед	Клинический диагноз РА по мнению ревматолога	У 5 из 111 (48,6%) в группе МПРЕД против 67 из 111 (60,4%) в группе ПЛ ($p=0,145$)	Лечение МПРЕД при раннем НДА замедляет прогрессирование у 1 из 10 пациентов
Van Aken J. et al. [131]	РКИ (n=110)	Вероятный РА (ACR, 1958), длительность симптомов <2 лет	МТ против ПЛ в течение года	Соответствие критериям РА (ACR, 1987) через 5 лет	У 25 из 55 (45%) в группе МТ и у 29 из 55 (53%) в группе ПЛ	Лечение МТ в течение года не подавляет прогрессирование вероятного РА в достоверный РА
Burgers L. et al. [132]		Вероятный РА (ACR, 1958), с риском прогрессирования в РА			У 6 из 11 (55%) в группе МТ против 11 из 11 (100%) в группе ПЛ	Лечение МТ предотвращает развитие РА в группе пациентов с высоким риском прогрессирования НДА в РА
Gerlag D. et al. [133] (PRAIRI)	РКИ (n=81)	Артралгия с высоким риском прогрессирования в РА (РФ- и/или АЦЦП-позитивные; СРБ > 3 мг/л, или СОЭ > 28 мм/ч, или синовит по данным МРТ или УЗИ)	РТМ (1000 мг в/в) против ПЛ в течение в среднем 17 мес	Соответствие критериям РА (ACR/EULAR, 2010)	У 16 из 40 (40%) в группе ПЛ (в течение 12 мес) против 14 из 41 (34%) в группе РТМ (через 17 мес)	Одна инфузия РТМ (1000 мг) замедляет развитие РА ($p < 0,0001$)

Авторы	Тип исследования (число больных)	Заболевание	Лечение	Исход	Результаты	Выводы
<i>Планируемые исследования</i>						
StopRA	РКИ (n=200)	С артралгией и без нее, АЦЦП-позитивные	ГХ (200–400 мг/сут) против ПЛ (1 год)	Предотвращение развития РА в течение последующих 3 лет		
TREAT EARLIER	РКИ (n=200)	Клинически подозрительная артралгия и субклинический синовит кистей или стоп (МРТ) независимо от выявления АЦЦП и/или РФ	В/м МПРЕД (120 мг) 1 раз + МТ против в/м МПРЕД (120 мг) 1 раз + ПЛ (1 год)	Частота развития РА (критерии ACR/EULAR, 2010) или НДА (>2 суставов в течение >4 нед)		
APIPPRA	РКИ (n=206)	РФ/АЦЦП-позитивная артралгия	АБЦ (125 мг в/м) против ПЛ (1 год)	Частота развития РА или клинически выраженного синовита		
ARIAA	РКИ (n=98)	РФ/АЦЦП-позитивная артралгия	АБЦ (125 мг в/м) против ПЛ (6 лет)	Число больных с положительной динамикой МРТ-синовита и остеита кистей. Частота развития РА (критерии ACR/EULAR, 2010)		
STAPRA	РКИ (n=220)	Только позитивность по РФ и АЦЦП или высокие титры АЦЦП	Аторвастатин (40 мг/сут) против ПЛ (3 года)	Частота артрита по мнению ревматолога		

Примечание. ДП – дипроспан.

[131]. В предыдущих исследованиях было показано, что в отсутствие лечения лишь примерно у трети пациентов НДА прогрессирует в достоверный РА, а у остальных пациентов могут развиваться спонтанные ремиссии, другие заболевания или они остаются в группе НДА [135]. Это позволило высказать предположение о том, что эффективность терапии при раннем РА следует оценивать в первую очередь у пациентов с высоким риском развития РА. Согласно валидированной прогностической модели (счет Leiden) [136, 137], среди 110 пациентов, включенных в исследование PROMPT, у 22 больных был высокий риск РА [132], который развился у 6 из 11 пациентов (55%), получавших МТ, и у всех 11 пациентов группы ПЛ (100%; $p=0,011$). Время, в течение которого у пациентов развился РА, составило в группе МТ 22,5 мес, а в группе ПЛ – 3 мес ($p<0,001$). Безлекарственная ремиссия достигнута у 4 из 11 (36%) пациентов в группе МТ и ни у кого в группе ПЛ ($p=0,031$). Положительный эффект МТ в группе высокого риска не зависел от выявления АЦЦП и не наблюдался у пациентов с низким риском. Эти данные свидетельствуют об уникальной способности МТ предотвращать развитие РА при раннем артрите, которое не было ранее продемонстрировано ни у одного БПВП (см. табл. 3). Тот факт, что лечение МТ предотвращало развитие РА только у части пациентов, наиболее вероятно связан с применением относительно низкой дозы МТ (15 мг/нед п/о), коротким курсом лечения (12 мес) или гетерогенностью патогенетических механизмов, определяющих раннюю стадию развития РА; некоторые из которых недостаточно контролируются МТ.

Новые перспективы кардинального улучшения исходов РА связаны с возможностью профилактики развития заболевания в «преартритической» фазе, проявляющейся так называемыми «клинически подозрительной артралгией» (clinically suspect arthralgia) или АЦЦП-позитивной

артралгией, при которых годовой риск развития РА составляет 32–35%, а трехлетний риск достигает 50% [138, 139]. Предварительные результаты исследования PRAIRI (Prevention of RA by Rituximab) свидетельствуют о замедлении прогрессирования заболевания у пациентов с РФ/АЦБ-позитивными артралгиями и субклиническими признаками синовита, получивших инфузию анти-В-клеточного препарата ритуксимаба [133]. В настоящее время запланирована серия исследований, касающихся оценки эффективности ГХ (исследование StopRA – Strategy to prevent the onset of clinically Apparent Rheumatoid Arthritis), МТ (TREAT EARLIER – Treat Early Arthralgia to Reverse or Limit Impending Exacerbation to Rheumatoid Arthritis), блокатора стимуляции Т-лимфоцитов АБЦ (APIPPRA – Arthritis Prevention In the Preclinical Phase of Rheumatoid Arthritis with Abatacept и ARIAA – Abatacept Reversing Subclinical Inflammation as Measured by MRI in ACCP Positive Arthralgia), аторвастатина (STAPRA – STATins to Prevent Rheumatoid Arthritis) в отношении предотвращения РА у пациентов с артралгиями, имеющими риск развития РА. Таким образом, проблемы прогнозирования риска развития РА у пациентов не только с ранним артритом, но и с АЦЦП-позитивной «воспалительной артралгией» и подходы к вторичной профилактике РА у этой категории пациентов следует рассматривать как наиболее актуальное направление исследований в современной ревматологии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Machado P, Castrejon I, Katchamart W, et al. Multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):15-24. doi: 10.1136/ard.2010.130625
- Combe B, Landewe R, Lukas C, et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:34-45. doi: 10.1136/ard.2005.044354
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
- Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532
- 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
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar 6. pii: annrheumdis-2016-210715. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):609-22 [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):609-22 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-609-22
- Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec 15. pii: annrheumdis-2016-210602. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210602
- Van der Linden MPM, le Cessie S, Raza K, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3537-46. doi: 10.1002/art.27692
- Feldman DE, Bernatsky S, Houde M, et al. Early consultation with a rheumatologist for RA: does it reduce subsequent use of orthopaedic surgery? *Rheumatology*. 2013;52:452-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes231
- Bruschi E, Casu C, Filippini D, et al. Improving diagnosis of early inflammatory arthritis: results of a novel triage system. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:606-9.
- Tavares R, Wells GA, Bykerk VP, et al. Validation of a self-administered inflammatory arthritis detection tool for rheumatology triage. *J Rheumatol*. 2013;40:417-24. doi: 10.3899/jrheum.120096
- Emery P, Breedveld FC, Dougados M, et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:290-7. doi: 10.1136/ard.61.4.290
- Hua C, Daien CI, Combe B, Landewe R. Diagnosis, prognosis and classification of early arthritis: results of a systematic literature informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open*. *BMJ*. 2017 Jan;3(1):e000406. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000406
- Colebatch AN, Edwards CJ, Ostergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:804-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203158
- Mangnus L, Schoones JW, van der Helm-van Mil AHM. What is the prevalence of MRI-detected inflammation and erosions in small joints in the general population? A collation and analysis of published data. *RMD Open*. 2015;1:e000005. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000005
- Raza K, Breese M, Nightingale P, et al. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with very early inflammatory arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:231-8.
- Bizzaro N, Bartoloni E, Morozzi G, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer predicts time to rheumatoid arthritis onset in patients with undifferentiated arthritis: results from a 2-year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R16. doi: 10.1186/ar4148
- Van Aken J, van Dongen H, le Cessie S, et al. Comparison of long term outcome of patients with rheumatoid arthritis presenting with undifferentiated arthritis or with rheumatoid arthritis: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:20-5. doi: 10.1136/ard.2005.038471
- Binard A, Alassane S, Devauchelle-Pensec V, et al. Outcome of early monoarthritis: a followup study. *J Rheumatol*. 2007;34:2351-7.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
- Mouterde G, Lukas C, Logeart I, et al. Predictors of radiographic progression in the ESPOIR cohort: the season of first symptoms may influence the short-term outcome in early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1251-6. doi: 10.1136/ard.2010.144402
- Van den Broek M, Dirven L, Klarenbeek NB, et al. The association of treatment response and joint damage with ACPA-status in recent-onset RA: a subanalysis of the 8-year follow-up of the BeSt study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:245-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200379
- Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis – MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTR trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1789-95. doi: 10.1136/ard.2009.125534
- Degboe Y, Constantin A, Nigon D, et al. Predictive value of autoantibodies from anti-CCP2, anti-MCV and anti-human citrullinated fibrinogen tests, in early rheumatoid arthritis patients with rapid radiographic progression at 1 year: results from the ESPOIR cohort. *RMD Open*. 2015;1:e000180. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000180
- Akdemir G, Verheul MK, Heimans L, et al. Predictive factors of radiological progression after 2 years of remission-steered treatment in early arthritis patients: a post hoc analysis of the IMPROVED study. *RMD Open* 2016;2:e000172. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000172
- Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Ishii M, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptide 2 (CCP2) are superior to other potential diagnostic biomarkers for predicting rheumatoid arthritis in early undifferentiated arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1627-33. doi: 10.1007/s10067-007-0558-5
- Ates A, Karaaslan Y, Aksaray S. Predictive value of antibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with early arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:499-504. doi: 10.1007/s10067-006-0309-z
- Emad Y, Shehata M, Ragab Y, et al. Prevalence and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies for future development of rheumatoid arthritis in early undifferentiated arthritis. *Mod Rheumatol*. 2010;20:358-65. doi: 10.3109/s10165-010-0286-6
- Chen D, Li H, Liang L, et al. Clinical features and independent predictors in the further development of rheumatoid arthritis in undifferentiated arthritis. *Rheumatol Int*. 2013;33:2827-32. doi: 10.1007/s00296-013-2799-8

31. Moghimi J, Ghorbani R, Hasani F, et al. Discriminative and diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Iranian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013;33:601-5. doi: 10.1007/s00296-012-2414-4
32. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1589-95. doi: 10.1136/ard.2010.130310
33. Boire G, Cossette P, de Brum-Fernandes AJ, et al. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R592-603. doi: 10.1186/ar1719
34. Van der Linden MPM, van der Woude D, Ioan-Facsinay A, et al. Value of anti-modified citrullinated vimentin and third-generation anti-cyclic citrullinated peptide compared with second-generation anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor in predicting disease outcome in undifferentiated arthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2232-41. doi: 10.1002/art.24716
35. Pratt AG, Charles PJ, Chowdhury M, et al. Serotyping for an extended anti-citrullinated peptide autoantibody panel does not add value to CCP2 testing for diagnosing RA in an early undifferentiated arthritis cohort. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2056-8. doi: 10.1136/ard.2010.148197
36. De Rooy DP, van der Linden MP, Knevel R, et al. Predicting arthritis outcomes – what can be learned from the Leiden Early Arthritis Clinic? *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:93-100. doi: 10.1093/rheumatology/keq230
37. Ursum J, Nielen MMJ, van Schaardenburg D, et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R12. doi: 10.1186/ar2362
38. Damjanovska L, Thabet MM, Levarth EWN, et al. Diagnostic value of anti-MCV antibodies in differentiating early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:730-2. doi: 10.1136/ard.2009.108456
39. Nicaise-Roland P, Nogueira L, Demattei C, et al. Autoantibodies to citrullinated fibrinogen compared with anti-MCV and anti-CCP2 antibodies in diagnosing rheumatoid arthritis at an early stage: data from the French ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:357-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201056
40. Regueiro C, Peiteado D, Nuno L, et al. Predictive value of anti-carbamylated protein antibodies in patients with early arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:2620.
41. Van der Heijde D, van der Helm-van Mil AHM, Aletaha D, et al. EULAR definition of erosive disease in light of the 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:479-81. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202779
42. Rezaei H, Torp-Pedersen S, af Klint E, et al. Diagnostic utility of musculoskeletal ultrasound in patients with suspected arthritis – a probabilistic approach. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:448. doi: 10.1186/s13075-014-0448-6
43. Sahbudin I, Pickup L, Cader Z, et al. Ultrasound-defined tenosynovitis is a strong predictor of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(Suppl 2):69-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1591
44. Nieuwenhuis WP, Krabben A, Stomp W, et al. Evaluation of magnetic resonance imaging-detected tenosynovitis in the hand and wrist in early arthritis. *Arthritis Rheum*. 2015;67:869-76. doi: 10.1002/art.39000
45. Bosello S, Fedele AL, Peluso G, et al. Very early rheumatoid arthritis is the major predictor of major outcomes: clinical ACR remission and radiographic non-progression. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1292-5. doi: 10.1136/ard.2010.142729
46. Gremese E, Salaffi F, Bosello SL, et al. Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:858-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201456
47. Lukas C, Combe B, Ravaud P, et al. Favorable effect of very early disease-modifying antirheumatic drug treatment on radiographic progression in early inflammatory arthritis: data from the Etude et Suivi des polyarthrites indifférenciées récentes (study and follow-up of early undifferentiated polyarthritis). *Arthritis Rheum*. 2011;63:1804-11. doi: 10.1002/art.30371
48. Sö derlin MK, Bergman S; BARFOT Study Group. Absent «Window of Opportunity» in smokers with short disease duration. Data from BARFOT, a multicenter study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38:2160-8. doi: 10.3899/jrheum.100991
49. Van Nies JAB, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, et al. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:806-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206047
50. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1-26. doi: 10.1002/art.39480
51. 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
52. Verschueren P, de Cock D, Corluy L, et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:27-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205489
53. Den Uyl D, ter Wee M, Boers M, et al. A non-inferiority trial of an attenuated combination strategy («COBRA-light») compared to the original COBRA strategy: clinical results after 26 weeks. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1071-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202818
54. De Jong PH, Hazes JM, Han HK, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1331-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204788
55. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2824-35. doi: 10.1002/art.34498
56. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000404. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000404
57. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53:421-33 [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
58. Duran J, Bockorny M, Dalasl D, et al. Methotrexate dosage as a source of bias in biological trials in rheumatoid arthritis: a systemic review. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1595-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209383
59. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2377-86. doi: 10.1056/NEJMoa1310476

60. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheum.* 2016 Oct 9. doi: 10.1002/art.39953
61. Emery P, Bingham C, Burmester GR. The first study of certolizumab pegol in combination with methotrexate in DMARD-naive early rheumatoid arthritis patients led to sustained clinical response and inhibition of radiographic progression at 52 weeks: the C-EARLY randomized, double-blind, controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl 2):712. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-eular.1493
62. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1081-91. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207628
63. Detert J, Bastian H, Listing J, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:844-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201612
64. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, et al. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:536-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202433
65. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, et al. The first early rheumatoid arthritis, certolizumab pegol, multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study: C-Opera, in patients fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria, demonstrates inhibition of joint damage progression. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:484. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.1448 (FR10278)
66. Bijlsma JW, Welsing PM, Woodworth TG, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet.* 2016 Jul 23;388(10042):343-55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30363-4
67. Emery P, Burmester GR, Bykerk VP, et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:19-26. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206106
68. Horslev-Petersen K, Hetland ML, Ornbjerg LM, et al. Clinical and radiographic outcome of a treat-to-target strategy using methotrexate and intra-articular glucocorticoids with or without adalimumab induction: a 2-year investigator-initiated, double-blinded, randomised, controlled trial (OPERA). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1645-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208166
69. Horslev-Petersen K, Hetland ML, Junker P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:654-61. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202735
70. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T. Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol treatment in mtx-naive, early rheumatoid arthritis patients is maintained after discontinuation up to 1 year. *Arthritis Rheum.* 2016;75:75-83. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207511
71. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet.* 2014;383:321-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1
72. Nam JL, Villeneuve E, Hensor EM, et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naive, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:75-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203440
73. Ter Wee MM, den Uyl D, Boers M, et al. Intensive combination treatment regimens, including prednisolone, are effective in treating patients with early rheumatoid arthritis regardless of additional etanercept: 1-year results of the COBRA-light open-label, randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1233-40. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205143
74. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomilison G, et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systemic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2016;353:i1777. doi: 10.1136/bmj.i1777
75. Fleischmann R, Tongbram V, van Vollenhoven R, et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of tumour necrosis factor inhibitor-methotrexate combination therapy versus triple therapy in rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2017;3(1):e000371. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000371
76. Mazouyes A, Clay M, Bernard AC, et al. Efficacy of triple association methotrexate, sulfasalazine and hydroxychloroquine in early treatment of rheumatoid arthritis with insufficient response to methotrexate: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine.* 2016 Dec 15. pii: S1297-319X(16)30208-1. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.10.010
77. Charles-Schoeman C, Wang X, Lee YY, et al. Association of triple therapy with improvement in cholesterol profiles over two-year followup in the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum.* 2016;68(3):577-86. doi: 10.1002/art.39502
78. Charles-Schoeman C, Yin Lee Y, Shahbazian A, et al. Improvement of high-density lipoprotein function in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate monotherapy or combination therapies in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2017;69(1):46-57. doi: 10.1002/art.39833
79. Sharma TS, Wasko MC, Tang X, et al. Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1). pii: e002867. doi: 10.1161/JAHA.115.002867
80. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65 [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):247-65 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
81. Verschueren P, de Cock D, Corluy L, et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:97. doi: 10.1186/s13075-015-0611-8
82. Seegobin SD, Ma MHY, Dahanayake C, et al. ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R13. doi: 10.1186/ar4439
83. Dixon WG, Abrahamowicz M, Beauchamp M-E, et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1128-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200702
84. Del Rincon I, Batafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2014;66:264-72. doi: 10.1002/art.38210
85. Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:415-21. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021

86. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624
87. Ajeganova S, Svensson B, Hafström I. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open*. 2014;4:e004259. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004259
88. Bijlsma JWJ, Buttgerit F. Adverse events of glucocorticoids during treatment of rheumatoid arthritis: lessons from cohort and registry studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55 Suppl 2:ii3-ii5. doi: 10.1093/rheumatology/kew344
89. Насонов ЕЛ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) – место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология. 2015;53:238-50 [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):238-50 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-238-250
90. Palmowski Y, Buttgerit T, Dejaco C, et al. The "official view" on glucocorticoids in rheumatoid arthritis. A systematic review of international guidelines and consensus statements. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Dec 28. doi: 10.1002/acr.23185
91. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):952-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208916
92. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma 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
93. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:499-510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337
94. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419
95. Kiltz U, Smolen J, Bardin T, et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep 22. pii: annrheumdis-2016-209467. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209467
96. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205139
97. Combe B, Logeart I, Belkacemi MC, et al. Comparison of the long-term outcome for patients with rheumatoid arthritis with persistent moderate disease activity or disease remission during the first year after diagnosis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:724-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204178
98. Ruysen-Witrand A, Guernec G, Nigon D, et al. Aiming for SDAI remission versus low disease activity at 1 year after inclusion in ESPOIR cohort is associated with better 3-year structural outcomes. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1676-83. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204906
99. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R56. doi: 10.1186/ar4491
100. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:404-13. doi: 10.1136/ard.2011.149765
101. Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, et al. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD006853. doi: 10.1002/14651858.CD006853.pub2
102. Ekelman BA, Hooker L, Davis A, et al. Occupational therapy interventions for adults with rheumatoid arthritis: an appraisal of the evidence. *Occup Ther Health Care*. 2014;28:347-61. doi: 10.3109/07380577.2014.919687
103. Manning VL, Hurley MV, Scott DL, et al. Education, self-management, and upper extremity exercise training in people with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res*. 2014;66:217-27. doi: 10.1002/acr.22102
104. Mathieux R, Marotte H, Battistini L, et al. Early occupational therapy programme increases hand grip strength at 3 months: results from a randomised, blind, controlled study in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:400-3. doi: 10.1136/ard.2008.094532
105. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223
106. Baillet A, Gossec L, Carmona L, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:965-73. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209233
107. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:325-31. doi: 10.1136/ard.2009.113696
108. Gherghe AM, Dougados M, Combe B, et al. Cardiovascular and selected comorbidities in early arthritis and early spondyloarthritis, a comparative study: results from the ESPOIR and DESIR cohorts. *RMD Open*. 2015;1:e000128. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000128
109. Daien CI, Sellam J. Obesity and inflammatory arthritis: impact on occurrence, disease characteristics and therapeutic response. *RMD Open*. 2015;1:e000012. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000012
110. Bacconnier L, Rincheval N, Flipo R-M, et al. Psychological distress over time in early rheumatoid arthritis: results from a longitudinal study in an early arthritis cohort. *Rheumatology*. 2015;54:520-7. doi: 10.1093/rheumatology/keu371
111. Radner H, Yoshida K, Mjaavatten MD, et al. Development of a multimorbidity index: impact on quality of life using a rheumatoid arthritis cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:167-73. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.010
112. Heimans L, van den Broek M, le Cessie S, et al. Association of high body mass index with decreased treatment response to combination therapy in recent-onset rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res*. 2013;65:1235-42. doi: 10.1002/acr.21978
113. Sandberg MEC, Bengtsson C, Källberg H, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2029-33. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205094
114. Weyers-de Boer K, Visser K, Heimans L, et al. Extended report: remission induction therapy with methotrexate and prednisone in patients with early rheumatoid and undifferentiated arthritis (the IMPROVED study). *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1472-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200736
115. Mirpourian M, Salehi M, Abdolahi H, et al. The association of body mass index with disease activity and clinical response to combination therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2014;19:509-14.
116. Saevarsdottir S, Rezaei H, Geborek P, et al. Current smoking status is a strong predictor of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1509-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204601

117. 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
118. Rojas-Serrano J, Perez LL, Garcia CG, et al. Current smoking status is associated to a non-ACR 50 response in early rheumatoid arthritis. A cohort study. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1589-93. doi: 10.1007/s10067-011-1775-5
119. Wessels JAM, van der Kooij SM, le Cessie S, et al. A clinical pharmacogenetic model to predict the efficacy of methotrexate monotherapy in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1765-75. doi: 10.1002/art.22640
120. Zangi HA, Ndosi M, Adams J, et al. EULAR recommendations for patient education for people with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:954-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206807
121. Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:8-13. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206350
122. Mankia K, Emery P. Preclinical rheumatoid arthritis: progress toward prevention. *Arthritis Rheum.* 2016;68(4):779-88. doi: 10.1002/art.39603
123. Mankia K, Emery P. A new window of opportunity in rheumatoid arthritis: targeting at-risk individuals. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(3):260-6. doi: 10.1097/BOR.0000000000000268
124. Deane KD, Striebich CC, Holers VM. Prevention of rheumatoid arthritis: Now is the time, but how to proceed? *Arthritis Rheum.* 2017 Feb 19. doi: 10.1002/art.40061
125. Gerlag DM, Norris JM, Tak PP. Towards prevention of autoantibody-positive rheumatoid arthritis: from lifestyle modification to preventive treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(4):607-14. doi: 10.1093/rheumatology/kev347
126. Bos WH, Dijkmans BA, Boers M, et al. Effect of dexamethasone on autoantibody levels and arthritis development in patients with arthralgia: a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):571-4. doi: 10.1136/ard.2008.105767
127. Saleem B, Mackie S, Quinn M, et al. Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2008;67(8):1178-80. doi: 10.1136/ard.2007.084269
128. Emery P, Durez P, Dougados M, et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1519.
129. Machold KP, Landewe R, Smolen JS, et al. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):495-502. doi: 10.1136/ard.2009.122473
130. Verstappen SM, McCoy MJ, Roberts C, et al; STIVEA investigators. Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis: results of the STIVEA trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):503-9. doi: 10.1136/ard.2009.119149
131. Van Aken J, Heimans L, Gillet-van Dongen H, et al. Five-year outcomes of probable rheumatoid arthritis treated with methotrexate or placebo during the first year (the PROMPT study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):396-400. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202967
132. Burgers LE, Allaart CF, Huizinga TW, et al. Clinical trials aiming to prevent Rheumatoid Arthritis cannot detect prevention without adequate risk stratification; the PROMPT-trial as example. *Arthritis Rheum.* 2017 Feb 19. doi: 10.1002/art.40062
133. Gerlag D, Safy M, Majjer K, et al. Prevention of rheumatoid arthritis by B cell directed therapy in earliest phase of the disease: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):125[OP0182]. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-eular.6042
134. Van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1424-32. doi: 10.1002/art.22525
135. Van Aken J, van Dongen H, le Cessie S, et al. Long-term outcome of rheumatoid arthritis that presented with undifferentiated arthritis compared to rheumatoid arthritis at presentation: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:20-5. doi: 10.1136/ard.2005.038471
136. Van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, et al. A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: how to guide individual treatment decisions. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):433-40. doi: 10.1002/art.22380
137. Van der Helm-van Mil AH, Detert J, le Cessie S, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2241-7. doi: 10.1002/art.23681
138. Van Steenberg HW, Mangnus L, Reijnen M, et al. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(10):1824-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208138
139. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):490-4. doi: 10.1136/ard.2008.105759