

# СТРАТЕГИЧЕСКАЯ ЦЕЛЬ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДОГО АРТРИТА – ДОСТИЖЕНИЕ РЕМИССИИ

*Т. Ф. Рогаткина, А. Б. Зборовский, О. В. Парамонова, Е. Г. Коренская*

## **Кафедра госпитальной терапии с курсом клинической ревматологии ФУВ ВолгГМУ**

Ревматоидный артрит (РА) – системное иммуноопосредованное хроническое воспалительное заболевание соединительной ткани с прогрессирующим поражением преимущественно периферических (синовиальных) суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита, возможным развитием полиорганного поражения и тяжелых осложнений, таких как вторичный амилоидоз [6, 10, 12, 15].

РА имеет большое общемедицинское и социальное значение, приводя к колоссальным экономическим потерям. За последние годы было убедительно показано, что единственным реальным способом остановить неуклонное прогрессирование заболевания является максимально ранняя диагностика и раннее начало активной терапии [10].

Хронический воспалительный процесс у больных РА обычно протекает волнообразно с чередованием периода более высокой и сравнительно низкой активности. В ряде случаев признаки воспаления могут практически полностью исчезать, что позволяет говорить о ремиссии. У некоторых больных она возникает спонтанно, особенно на ранней стадии болезни, но чаще индуцируется медикаментами. Однако даже полное подавление воспалительного процесса далеко не всегда сопровождается полной нормализацией состояния пациента.

Исчезновение всех признаков РА возможно, главным образом, на ранней стадии. В более позднем периоде клиническая картина во многом

обусловлена необратимыми нарушениями, которые сохраняются даже при самом благоприятном эффекте лечения. Поэтому ремиссию при РА нельзя определить как полное отсутствие проявления болезни. В состоянии ремиссии прогрессирование деструкции суставов минимально и функциональный статус остается стабильным.

Важность ранней диагностики РА не вызывает сомнений. Но это трудная задача. Проблема заключается в следующем:

- классическая клиническая картина наблюдается, как правило, у пациентов с длительно текущим РА, а в начале заболевания типичные клинические, иммунологические и рентгенологические симптомы могут отсутствовать;
- для дебюта РА характерна выраженная гетерогенность симптомов;
- при раннем РА нет по-настоящему патномоничных симптомов.

В мире принята концепция раннего артрита [3, 4]. Это собирательное понятие, включающее состояния, подозрительные в отношении развития хронического воспалительного ревматического заболевания, в первую очередь РА. Ранний артрит представляет собой важнейший период заболевания, особенности его течения в значительной степени определяют дальнейшую судьбу больного.

Существует несколько моделей развития РА [3, 4], которые в значительной степени помогают понять закономерности эволюции этого

заболевания, объяснить сложности диагностики и обосновать возможности их преодоления. При этом подразумевают, что иммунопатологические механизмы РА могут включаться стадийно [18], а болезнь, развивающаяся у данного индивида под воздействием генетических, внешних, иммунологических факторов, проходит потенциально обратимый этап «неспецифической» симптоматики, так называемого недифференцированного артрита (НДА) [17, 19]. На этом этапе еще не сформировалась картина хронического деструктивного полиартрита. Это объясняет возможность как типичного, так и атипичного (в виде НДА) дебюта болезни, а также формирование клинической гетерогенности.

По мнению Van der Helm – van Mil А. Н и совт. [20], большинство пациентов в дебюте болезни проходят стадию НДА, поэтому своевременная диагностика раннего РА является трудной задачей по объективным причинам.

Среди больных НДА в течение первого года наблюдения у 30–50% развивается достоверный РА, у 40–55% – спонтанная ремиссия, у остальных сохраняется НДА или выявляется другое заболевание.

Своевременная диагностика раннего РА потребовала создания новых классификационных критериев РА [5].

Ранее используемые для диагностики классификационные критерии РА, разработанные

ACR в 1987 г., представляют собой описание картины классического РА.

В настоящее время считается хорошо доказанным, что данные критерии являются недостаточно эффективным для диагностики РА в первые месяцы от появления симптоматики, они совершенно не учитывают гетерогенность клинической картины и непригодны для применения у пациентов с НДА.

В условиях вариабельности клинических проявлении НДА и раннего РА при обследовании больных с ранним артритом особую роль играет иммунологическая диагностика. Патологическая активация В-клеток и гиперпродукция органоспецифических аутоантител являются характерными признаками большинства системных ревматических заболеваний [13]. Именно наличие аутоантител, таких как ревматоидный фактор (РФ), демонстрирует принадлежность РА к аутоиммунным болезням. Внедрение в клиническую практику определения антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), стало существенным шагом вперед в ранней диагностики РА.

Основными лабораторными диагностическими маркерами РА в настоящее время служат IgM РФ и АЦЦП. Результаты тестирования IgM РФ и АЦЦП в сыворотке крови больных включены в новые классификационные критерии диагностики РА ACR / EULAR (2010).

Таблица 1

### Классификационные критерии РА ACR/EULAR (2010) [5]

Критерии	Баллы
<i>А. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании, 0–5 баллов)</i>	
1 крупный сустав	0
2–10 крупных суставов	1
1 – 3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются)	2
4–10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются)	3
> 10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
<i>В. Тесты на РФ и АЦЦП (0–3 балла, требуется как минимум 1 тест)</i>	
Отрицательны	0
Слабо позитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более чем в 3 раза)	2
Высокопозитивны для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы)	3
<i>С. Острофазовые показатели (0–1 балл, требуется как минимум 1 тест)</i>	
Нормальные значения СОЭ и СРБ	0
Повышение СОЭ или уровня СРБ	1
<i>Д. Длительность синовита (0–1 балл)</i>	
< 6 нед	0
≥ 6 нед	1

В качестве признаков для обоснования диагноза выбирались, прежде всего, показатели активного воспаления (припухлость и болезненность суставов, повышение СОЭ и уровня СРБ), а также неблагоприятные прогностические факторы (РФ, АЦЦП).

Для того чтобы поставить диагноз РА по новым критериям, врач должен выполнить три условия:

- найти у больного хотя бы один припухший сустав;
- исключить другие заболевания, которые могут сопровождаться воспалительными изменениями суставов (дифференциальная диагностика с различными заболеваниями, такими как системная красная волчанка, псориатический артрит, подагра, в случае неясностей рекомендуется консультация ревматолога-эксперта);
- набрать как минимум 6 баллов из 10 возможных по 4 позициям, описывающим особенности картины болезни у данного пациента.

Новые классификационные критерии РА специально разрабатывались с прицелом на раннюю диагностику РА. Приоритетной задачей для авторов было выявление больных, нуждающихся в назначении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [1].

Эти критерии позволяют диагностировать РА

у ряда больных, нуждающихся в БПВП, которых ранее необходимо было относить к группе НДА.

В последние годы взгляд на РА как на неизлечимое заболевание пересматривается. Это во многом связано, во-первых, с расширением возможностей ранней диагностики РА, что позволяет начинать активную, тщательно контролируруемую (*tight control*) терапию БПВП, в первую очередь метотрексатом (МТ), в ранней стадии болезни, а во-вторых, с разработкой нового класса генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза РА.

Это привело к изменению стратегической цели терапии РА: теперь это достижение ремиссии, а не только симптоматического улучшения и замедления прогрессирования деструкции суставов, как это было еще 10 лет назад.

Во многих странах Западной Европы, США, а также в России были созданы специализированные «клиники раннего артрита».

Основным принципом терапии РА является использование БПВП. На сегодняшний день показано, что раннее назначение БПВП при проведении контролируемого лечения способно изменить отдаленный функциональный и даже жизненный исход РА.

МТ по-прежнему остается самым широко

Таблица 2

Общая характеристика базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [6, 7]

Препарат	Временной эффект, мес.	Доза	Основные побочные эффекты
Метотрексат	1-2	7,5-25 мг/нед. внутрь дробно (максимально 25 мг/нед.) + фолиевая кислота 1-5 мг/сут	Поражение ЖКТ, стоматит, сыпь, алоpecia, головная боль, поражение печени, иногда миелосупрессия, гиперчувствительный пневмонит
Лефлуномид	1-2	100 мг/сут в течении 3 сут, затем по 20 мг/сут	Поражение ЖКТ и печени, алоpecia, кожная сыпь, зуд, дестабилизация АД, иногда миелосупрессия
Гидроксихлорохин	2-6	400 мг/сут (6 мг/кг/сут) внутрь в 2 приема после еды	Иногда сыпь, кожный зуд, диарея, ретинопатия, нейромиопатия
Сульфасалазин	1-2	0,5 г/сут внутрь с постепенным увеличением до 2-3 г/сут в 2 приема после еды	Сыпь, иногда миелосупрессия, поражение ЖКТ, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности печеночных ферментов, олигоспермия
Препараты золота (водорастворимые)	3-6	Вначале пробная доза 10 мг в/м, поддерживающая доза 25-50 мг/нед. до суммарной дозы 1000 мг; затем 50 мг в 2-4 нед.	Кожная сыпь, язвенный стоматит, протеинурия, миелосупрессия, тромбоцитопения, гиперчувствительный пневмонит
Азатиоприн	2-3	50-100 мг/сут внутрь; максимально 2,5 мг/кг/сут	Миелосупрессия, редко поражение печени, лихорадка, поражение ЖКТ, инфекции (герпес и др.), развитие опухолей

Окончание табл. 2

Препарат	Временной эффект, мес.	Доза	Основные побочные эффекты
Пеницилламин	3-6	250-500 мг/сут внутрь в 2 приема с постепенным увеличением до 750-1000 мг/сут	Сыпь, кожный зуд, протеинурия гематурия, цитопения, гиперчувствительный пневмонит, волчаночноподобный синдром, миопатия, миастения
Циклофосфамид	2-3	50-100 мг/сут внутрь; максимально 2,5 мг/кг/сут	Тошнота, аменорея, миелосупрессия, геморрагический цистит, риск инфекции и опухолей
Циклоспорин	1-2	< 5,0 мг/кг/сут	Нарушение функции почек, АГ
Инфликсимаб	2-4 нед	В дозе 3 мг/кг в/в, затем повторно в той же дозе через 2 и 6 нед, затем каждые 8 нед; максимальная доз 10 мг/кг каждые 4 нед	Постинфузионные реакции, инфекции ( в том числе туберкулез и оппортунистические)
Адалимумаб	2-4 нед	В дозе 40 мг п/к 1 раз в 2 нед	Постинфузионные реакции, инфекции ( в том числе туберкулез и оппортунистические)
Этанерцепт	2-4 нед	В дозе 25 мг п/к 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю	Постинфузионные реакции, инфекции ( в том числе туберкулез и оппортунистические)
Ритуксимаб	2-4 нед (max. 16 нед)		Постинфузионные реакции, инфекции
Тоцилизумаб	2 нед, иногда после 1-й инфузии	В дозе 8 мг/кг в/в, затем повторно через 4 нед.	Постинфузионные реакции, инфекции, нейтропения, увеличение концентрации печеночных ферментов
Абатацепт	2 нед, иногда после 1-й инфузии	В зависимости от массы тела (< 60 кг- 500 мг; 60-100 кг -750 мг; >100 кг -10000 мг) в/в через 2 и 4нед после первой инфузии, затем каждые 4 нед	Постинфузионные реакции, инфекции

применяемым базисным противовоспалительным препаратом при РА. Его рекомендуют в качестве препарата первого ряда как при недавно возникшем, так и при длительно текущем РА.

В настоящее время МТ стал «стержневым» препаратом комбинированной терапии РА, особенно в сочетании с ГИБП. МТ является единственным препаратом официально разрешенным для проведения комбинированной терапии РА с использованием ГИБП.

В России в конце 2009 г. зарегистрирована новая лекарственная форма МТ-Методжект (МТД) – раствор для инъекций в градуированном шприце. Рекомендуемая схема лечения: 15 мг/нед. подкожно.

Проведенное исследование инъекционной и таблетированной лекарственных форм МТ при РА показало, что подкожное назначение МТ [9]:

- более эффективно в такой же дозе;
- быстрее вызывает лечебный эффект;

- реже вызывает неблагоприятные желудочно-кишечные эффекты.

Наряду с МТ, эффективным и относительно безопасным синтетическим БПВП является лефлуномид (ЛЕФ), который специально разрабатывался для лечения РА.

Согласно российским и международным рекомендациям, ЛЕФ, наряду с МТ, рассматривается как препарат «первого ряда» для лечения РА.

ЛЕФ по эффективности не уступает МТ и сульфасалазину (СС), но превосходит их по влиянию на показатели качества жизни. Его назначение показано в первую очередь при недостаточной эффективности, плохой переносимости или противопоказаниях для МТ.

Уже более 20 лет в лечении РА применяется комбинированная терапия БПВП. Тройная комбинированная базисная терапия МТ, СС и гидроксихлорохином (ГХ) показала явное ее

превосходство по эффективности как над монотерапией, так и над двухкомпонентными схемами лечения: МТ+СС и МТ+ГХ [2]. Тройная базисная терапия по переносимости сопоставима с монотерапией МТ.

Прием БПВП следует продолжать даже при снижении активности заболевания и достижении ремиссии, поскольку отмена препарата часто приводит к обострению и прогрессированию деструктивных изменений в суставах. При достижении ремиссии дозу БПВП можно снизить, если при этом не наступает обострение.

БПВП имеют свои недостатки:

- эффективность и токсичность трудно прогнозировать;
- длительные ремиссии редки, при прекращении лечения обычно наступает обострение;
- деструкция суставов может прогрессировать, несмотря на снижение активности заболевания и даже развитие клинической ремиссии;
- вызывают побочные реакции, требующие тщательного мониторинга в процессе лечения, а в случае развития потенциально смертельных побочных эффектов немедленного прекращения лечения;
- характерны лекарственные взаимодействия, снижающие эффективность или увеличивающие токсичность БПВП;
- тератогенное действие на плод.

Общими противопоказаниями для назначения и показаниями для прерывания лечения базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами являются [6]:

- Инфекции:
  - острые тяжёлые бактериальные инфекции, инфекции верхних дыхательных путей (обычно вирусные);
  - кожные язвы;
  - латентный туберкулёз;
  - активная грибковая инфекция;
  - активная герпетическая инфекция;
  - интерстициальный пневмонит.
- Гематологические:
  - количество лейкоцитов  $<3 \times 10^9$ /л;
  - количество тромбоцитов  $<50 \times 10^9$ /л.
- Кардиологические:
  - сердечная недостаточность (III и IV по NYHA) или снижение фракции выброса левого желудочка  $<50\%$ .
- Печеночные:

- активность печеночных ферментов в 2 раза выше нормы;

- острый вирусный гепатит В и С.

• Почечные:

- клиренс креатинина  $<30$  мл/мин.

• ЦНС:

- демиелинизирующие заболевания.

Показаниями для немедленной отмены БПВП являются:

- сыпь и язвы в полости рта (азатиоприн, МТ, пеницилламин, соли золота, СС);
- апластическая анемия, агранулоцитоз (все БПВП и ГИБП);
- необъяснимое снижение уровня альбумина (МТ, ЛЕФ);
- внезапное появления кашля и одышки (МТ);
- повышение уровня калия (циклоsporин);
- значительное увеличение уровня липидов (циклоsporин);
- сульфасалазиновый синдром: лихорадка, сыпь, нарушение функции печени.

До сих пор дискутируется вопрос о месте глюкокортикостероидов (ГК) в лечении РА [8].

В настоящее время назначение ГК при РА не является рутинным методом терапии. По возможности следует назначать БПВП на ранней стадии болезни в виде монотерапии. Лечение ГК следует закрепить за высокоактивными вариантами РА, когда быстрота эффекта имеет для больного принципиальное значение [1, 6].

На стандартную терапию БПВП удовлетворительно отвечают только 50–60% больных, т.е. около половины больных оказываются резистентными к БПВП.

В начале XXI в. возможности фармакотерапии РА существенно расширились. Это во многом связано с разработкой ГИБП, блокирующих важные звенья иммунопатогенеза РА, такие как:

- фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Ингибиторы ФНО- $\alpha$  – инфликсимаб (ИФЛ), адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол, этанерцепт;
- иммунокомпетентные клетки: анти-В-клеточный препарат – ритуксимаб (РТМ); блокатор стимуляции Т-клеток – абатацепт;
- ИЛ-6: ингибиторы провоспалительного цитокина ИЛ-6 – тоцилизумаб (ТЦЗ).

Разработка принципиально новой группы лекарственных средств, относящихся к группе ГИБП, и внедрение их в практику является

одним из важнейших достижений научной медицины за последние десятилетия.

Биологическая терапия произвела подлинную революцию в клинической ревматологии. Она оказалась способной существенно улучшить состояние больных РА, резистентных к стандартным БПВП (МТ, СС), а также к ГК. Для ГИБП характерно существенное влияние на механизмы деструкции суставов, что находит отражение в достоверном снижении прогрессирования рентгенологических изменений у значительной части пациентов с РА.

В настоящее время терапия ГИБП стала основным методом преодоления лекарственной резистентности и ведения наиболее тяжелых категорий больных.

В конце XX века было установлено, что избыточная выработка медиаторов иммунной системы (цитокинов и других регуляторных молекул), лежащая в основе иммуновоспалительных процессов, происходит в значительной степени координировано. Это дало возможность выявить «ключевые» цитокины, воздействие на которые позволяет прерывать сразу несколько патогенетических звеньев. ФНО- $\alpha$  оказался первым и наиболее эффективным среди них.

ФНО- $\alpha$  вырабатывается преимущественно активированными макрофагами, но к этому способны и многие другие клетки: нейтрофилы, некоторые Т-лимфоциты, натуральные киллеры, тучные клетки, кератиноциты, астроциты, что подчеркивает универсальность данного медиатора.

ФНО- $\alpha$  считают ключевым в механизме развития воспаления при РА. Он наиболее важная мишень для противовоспалительной антицитокиновой терапии.

Первым моноклональным антителом к ФНО- $\alpha$ , вошедшим в широкую практику, стал препарат ИФЛ – химерный моноклональный иммуноглобулин, состоящий на 75% из человеческого белка и на 25% - из мышинового. В результате рекомбинантный фрагмент молекулы непосредственно связывает ФНО- $\alpha$ , в то время как человеческий фрагмент обеспечивает эффекторные функции.

Одним из наиболее изученных анти-В-клеточных препаратов является РТМ, представляющих собой химерные моноклональные антитела к мембранному CD20 антигену В – клеток, которые вызывают деплецию различных субпопуляций В-лимфоцитов.

В-лимфоциты принимают участие в развитии аутоиммунных нарушений не только в качестве эффекторных клеток, являясь предшественниками аутоантителопродуцирующих плазматических клеток, но и как иммунорегуляторные клетки, способные презентировать антигены Т-лимфоцитам, индуцировать активацию Т-клеток, осуществлять синтез цитокинов: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 и др. В связи с этим В-клетки служат перспективными терапевтическими мишенями при РА.

По сравнению с другими генно-инженерными биологическими препаратами, РТМ отличается длительной эффективностью одного курса терапии, сохраняющейся в течение 6 мес. и более.

Эффективность и безопасность РТМ у больных РА, резистентных к терапии МТ и ингибиторами ФНО- $\alpha$ , убедительно продемонстрирована в серии рандомизированных контролируемых исследованиях, их метаанализе и по данным национальных регистров [11].

В клинической практике комбинированная терапия РТМ и ЛЕФ по эффективности и переносимости существенно не отличается от общепринятой терапии РТМ и МТ и может с успехом применяться у пациентов, которые имеют противопоказания для назначения МТ [14].

Среди провоспалительных цитокинов, синтезируемых активированными Т-клетками, макрофагами и В-клетками, центральное место в развитии суставной деструкции и системного воспаления занимает ИЛ-6. Он способствует развитию локального воспаления, вызывая активацию эндотелия и накопление лейкоцитов в полости сустава, секрецию протеаз и матриксных металлопротеаз; индуцирует костную деструкцию и образование паннуса; приводит к аутоиммунным нарушениям, стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в зрелые плазматические клетки, секретирующие аутоантитела (РФ, АЦЦП) и иммуноглобулины; вызывает системные эффекты в виде продукции гепатоцитами белков острой фазы воспаления, участвует в развитии анемии. Повышение уровня ИЛ-6 и его растворимых рецепторов в сыворотке крови коррелирует со стадией РА, титрами РФ, тяжестью деструктивного поражения суставов.

ТЦЗ (Актэпра) – гуманизированные моноклональные антитела (Ig G 1), которые, связываясь с мембраной и растворимыми формами

рецепторов ИЛ-6, ингибируют сигнальные пути ИЛ-6 – зависимой активации клеток, принимающих участие в развитии ревматоидного воспаления.

Важнейшей особенностью ТЦЗ является тенденция к нарастанию эффекта в процессе длительного лечения препаратом (8 мг/кг внутривенно капельно в течение, как минимум 1 ч., 1 раз в 4 недели).

Таким образом, появление в клинической практике ГИБП значительно расширило возможности лечения РА.

Рациональное применение ГИБП в комбинации с БПВП, в первую очередь с метотрексатом, лежит в основе современной концепции фармакотерапии РА – лечение до достижения цели (*treat to target*), направленной на достижение стойкой ремиссии заболевания. Данная концепция сформулирована Европейской противоревматической лигой.

Реализация этой концепции зависит от рационального использования БПВП и ГИБП (раннее назначение и строгий контроль эффективности терапии).

### Литература

1. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб /Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: Игма- Пресс, 2012. – 344 с.
2. Губарь Е.Е., Бочкова А.Г., Бунчук Н.В. Сравнение эффективности и переносимости тройной базисной терапии (метотрексат+ сульфасалазин + гидроксихлорохин) с монотерапией метотрексатом у больных ревматоидным артритом //Научно-практическая ревматология. – 2011. – №2. – С. 21 – 24.
3. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Ранняя диагностика ревматоидного артрита: проблемы и решения. //Рос. мед. вести. – 2007. – №4. – С. 24 – 27.
4. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современное состояние проблемы раннего артрита. //Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4 (прил. 2). – С. 27 – 31.
5. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR / EULAR 2010-шаг вперед к ранней диагностике. //Научно-практическая ревматология. – 2011. – №1. – С. 10 – 15.
6. Клинические рекомендации. Ревматология. / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2010. 752 с.
7. Мазуров В.И., Долгих С.В., Жугрова Е.С. и др. Опыт применения абатацепта в лечении больных ревматоидным артритом. //Научно-практическая ревматология. – 2011. – №6. – С. 14 – 16.
8. Муравьев Ю.В., Муравьева Л.А. Динамика представлений о безопасности глюкокортикоидов при ревматоидном артрите. //Научно-практическая ревматология. – 2011. – №2. – С. 71 – 78.
9. Муравьев Ю.В., Денисов Л.Н., Алексеев Н.В. и др. Открытое контролируемое рандомизированное 24-недельное сравнительное исследование инъекционной и таблетированной лекарственных форм метотрексата при ревматоидном артрите. //Научно-практическая ревматология. – 2011. – №5. – С. 58 – 61.
10. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? //РМЖ. – 2002. – №10 (22). – С. 1009 – 1014.
11. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при РА. //Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4, (прил. 1). С. 10 – 40.
12. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. //Тер. Арх. – 2004. – №5. – С. 5 – 7.
13. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний. //Тер. Арх. – 2010. – №5. – С. 5 – 9.
14. Насонов Е.Л., Лукина Г.В., Сигидин Я.А. Комбинированная терапия ритуксимабом и лефлуномидом при ревматоидном артрите (предварительные результаты российского регистра АРБИТР) //Научно-практическая ревматология. – 2011. – №1. С. 16 – 20.
15. Ревматология: Национальное руководство. / Под. ред. Е.Л.Насонова. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2008. – 720 с.
16. Чичасова Н.В., Владимиров С.А., Имамединова Г.Р., Иголкина Е.В., Насонов Е.Л. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных способах противовоспалительной терапии //Научно-практическая ревматология. – 2010. – №2. – С. 30 – 36.
17. Dixon W.G., Symmons D.P. Does early rheumatoid arthritis exist? //Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2005. – №19. - p. 37 – 53.
18. Firestein G.S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. //Nature. – 2003. – №423 (6937). – p. 356 – 61.
19. Van Aken J., van Bilsen J.H., Allaart C.F. et al. The Leiden Early Arthritis Clinic //Clin Exp Rheumatol. – 2003. – №2 (Suppl. 31). – p. 100 – 105
20. Van der Helm-van Mil A.H., 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. //Arthr Rheum. – 2007. – № 56. – p. 433 – 440.

