

Прогресс ревматологии в начале XXI века

Насонов Е.Л.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Ревматоидный артрит (РА), ювенильные артриты, спондилоартриты, включая псориазический артрит, системная красная волчанка (СКВ) и другие системные заболевания соединительной ткани, — наиболее тяжелые хронические иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), которыми страдает до 10% популяции. В XXI в. достигнут значительный прогресс в лечении ИВРЗ. Основой современной стратегии лечения РА — «Лечение до достижения цели» (Treat to Target — T2T) — является максимально быстрое достижение ремиссии заболевания. Основная задача лечения — улучшение качества жизни пациентов путем контроля симптомов заболевания, предотвращение деструкции и нарушения функции суставов, сохранение социальных возможностей. Важнейший путь для достижения этой цели — подавление воспаления; оценка эффективности лечения с помощью стандартизированных индексов активности заболевания и соответствующего подбора терапии. Широкое использование при РА генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в комбинации со стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) позволило существенно повысить эффективность терапии. Появился новый класс препаратов для лечения РА — низкомолекулярные химически синтезированные вещества (small molecules). Их точка приложения — тирозинкиназы, в первую очередь Янус-киназы (JAK). Прогресс в лечении СКВ и других ИВРЗ связан с созданием нового класса лекарственных препаратов — ингибиторов BlyS. Основными направлениями научных исследований российской ревматологии в ближайшие годы будут: разработка стратегии профилактики ИВРЗ; внедрение инновационных методов ранней диагностики и лечения (ГИБП, ингибиторы JAK-киназ и других сигнальных молекул), а также прогнозирования исходов наиболее тяжелых форм ИВРЗ; реализация концепции персонализированной медицины (изучение прогностических биомаркеров эффективности и безопасности «таргетной» терапии), снижение риска инфекционных осложнений, кардиоваскулярной, онкологической патологии, остеопоротических переломов и других коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: иммуновоспалительные ревматические заболевания; фармакотерапия; генно-инженерные биологические препараты; базисные противовоспалительные препараты; ингибиторы JAK; ингибиторы BlyS.

Контакты: Евгений Львович Насонов; cancelar@irramn.ru

Для ссылки: Насонов ЕЛ. Прогресс ревматологии в начале XXI века. Современная ревматология. 2014;(3):4–8.

Progress in rheumatology in the early 21st century

Nasonov E.L.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Rheumatoid arthritis (RA), juvenile arthritis, spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), and other systemic connective tissue diseases, are the most severe chronic immunoinflammatory rheumatic diseases (IIRDs) that affect as high as 10% of the population. Substantial progress has been made in the treatment of IIRDs in the 21st century. The current Treat to Target (T2T) strategy for RA is to achieve remission as soon as possible. The main treatment goal is to improve quality of life, by controlling the symptoms of the disease, by preventing joint destruction and dysfunction, and by maintaining social possibilities. The most important way to achieve this goal is to inhibit inflammation and to evaluate the efficiency of treatment, by using the standardized activity indices and by choosing the appropriate treatment option. The widespread use of biological agents in combination with standard disease-modifying antirheumatic drugs could substantially enhance therapeutic effectiveness. A new class of medicaments (chemically synthesized small molecular weight agents) to treat RA has appeared. The point of their application is tyrosine kinases, primarily Janus kinase (JAK). The new era in the treatment of SLE and other IIRDs is associated with the design of the new class of drugs — BlyS inhibitors.

In the coming years, the main lines of researches by Russian rheumatologists will be to elaborate a strategy to prevent IIRDs; to introduce innovative methods for their early diagnosis and treatment (biological agents, JAK inhibitors, and other cell signaling molecules) and for the prediction of the outcomes of the most severe forms of IIRD; to realize the concept of personified medicine (to investigate the prognostic biomarkers of the efficiency and safety of targeted therapy), to reduce the risk of infectious complications, cardiovascular diseases, cancer, osteoporotic fractures, and other comorbidities.

Key words: immunoinflammatory rheumatic diseases; pharmacotherapy; biological agents; disease-modifying antirheumatic drugs; JAK inhibitors; BlyS inhibitors.

Contact: Evgeny Lvovich Nasonov; cancelar@irramn.ru

For reference: Nasonov EL. Progress in rheumatology in the early 21st century. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):4–8.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-3-4-8>

Иммуновоспалительные (аутоиммунные) заболевания относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека, их частота в популяции приближается к 10%. Самые яркие представители это класса болезней — иммуно-

воспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ), поражающие взрослых и детей, в первую очередь ревматоидный артрит (РА), ювенильные артриты, спондилоартриты, включая псориазический артрит, системная красная волчанка

Л Е К Ц И Я

(СКВ) и другие системные заболевания соединительной ткани [1]. Актуальность проблемы ИВРЗ для современной медицины определяется их высокой распространенностью в популяции, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом. Высокий риск преждевременной летальности связан не только с «тяжестью» самого аутоиммунного процесса, но и с развитием широкого спектра коморбидных состояний, среди которых кардиоваскулярные, онкологические заболевания, интерстициальное заболевание легких, остеопоротические переломы и др.

Ревматология — одна из наиболее бурно развивающихся медицинских специальностей, которая не только эффективно использует достижения науки, но и вносит свой вклад в прогресс мировой фундаментальной и клинической медицины. Такие болезни, как РА и СКВ, — наиболее тяжелые хронические заболевания человека, служат «моделями» для изучения фундаментальных механизмов патогенеза других распространенных неинфекционных заболеваний. По современным представлениям, в основе патогенеза ИВРЗ лежит сложное сочетание генетически детерминированных и приобретенных дефектов («дисбаланс») иммунорегуляторных механизмов, ограничивающих патологическую активацию иммунной системы в ответ на потенциально патогенные факторы внешней среды. Фундаментальное значение в патогенезе ИВРЗ играют дефекты Т- и В-клеточной иммунорегуляции, которые приводят к синтезу «патогенных» аутоантител и «провоспалительных» цитокинов, поддерживающих воспаление и деструкцию тканевой организации человека. Особое внимание привлечено к фактору некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкину (ИЛ) 6, 1, 17, 12, 23, обладающему наиболее выраженным провоспалительным потенциалом. Это делает Т- и В-лимфоциты и перечисленные цитокины перспективными терапевтическими «мишенями» для лечения ИВРЗ [2]. Именно для лечения ИВРЗ, в первую очередь РА, в начале XXI в. специально разработано более 10 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — моноклональные антитела и рекомбинантные белки, многие из которых успешно применяются в клинической практике во всем мире, в том числе в России [1, 2].

Проблема фармакотерапии РА приобретает общемедицинское значение, поскольку создает предпосылки для совершенствования лечения других хронических заболеваний человека, таких как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз, развитие которых также связано с хроническим воспалением. Применение ГИБП в комбинации со стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) позволило существенно повысить эффективность терапии РА по крайней мере в отношении ближайших исходов. Однако кардинальное улучшение прогноза связано не только с внедрением инновационных лекарственных средств, но и с совершенствованием стратегии фармакотерапии РА. Основной современной стратегии лечения РА, которая формулируется как «Лечение до достижения цели» (Treat to Target — T2T), является максимально быстрое достижение ремиссии заболевания [3–6]. Эта стратегия базируется на ранней диагностике РА, определяющей возможность инициации активной тщательно контролируемой (tight control) противовоспалительной терапии в дебюте болезни («окно возможности»). Данные недавних клинических исследований, основанных на принципах стратегии «Лечение до дос-

тижения цели», ключевым препаратом при проведении которых был метотрексат (МТ), а также открытых наблюдательных исследований и национальных регистров дополняют результаты, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ). Эти данные послужили основанием для разработки новых рекомендаций EULAR по лечению РА [4, 5]. Предпосылками для реализации этой стратегии и новых рекомендаций стали создание новых классификационных критериев РА, акцентированных на ранней диагностике заболевания [7], критериев ремиссии [8], совершенствование классификации противовоспалительных препаратов для лечения РА [9]. Основные принципы стратегии «Лечение до достижения цели» при РА следующие [3]:

- лечение проводят на основании совместного решения пациента и врача-ревматолога;
- основная цель лечения — улучшение качества жизни пациента; это достигается путем контроля симптомов заболевания, предотвращения деструкции и нарушения функции суставов, сохранения социальных возможностей;
- важнейший путь для достижения этой цели — подавление воспаления; улучшению результатов лечения способствуют оценка его эффективности с помощью стандартизированных индексов активности заболевания и соответствующий подбор терапии РА.

В настоящее время стратегия «Лечение до достижения цели» включена в национальные рекомендации по лечению РА, разработанные во многих странах мира. Это послужило основанием для разработки проекта рекомендаций Ассоциации ревматологов России (АРР) по лечению РА [10].

Новые рекомендации АРР укрепили позиции МТ в качестве «золотого стандарта» фармакотерапии РА в целом и ключевого компонента стратегии «Лечение до достижения цели» [10–12]. Важным достоинством МТ является не только высокая эффективность, но и снижение риска кардиоваскулярных осложнений [13] и общей летальности. Установлено отсутствие (или низкая частота) нежелательных лекарственных взаимодействий МТ и других препаратов, применяемых для лечения РА. Более того, МТ потенцирует эффективность ГИБП (моноклональные антитела) за счет различных механизмов, в том числе снижения их иммуногенности. Современная тактика применения МТ (быстрая эскалация дозы, прием фолиевой кислоты) и особенно применение подкожного МТ, позволяют повысить эффективность терапии на всех стадиях болезни. Создается впечатление, что «ответ» на лечение МТ может быть своеобразным «биомаркером», позволяющим оценить характер течения, а возможно, и отдаленный исход РА и необходимость назначения ГИБП. Согласно новым рекомендациям АРР:

- лечение МТ следует проводить всем пациентам с ранним РА, и вероятно, пациентам с недифференцированным артритом при высоком риске трансформации болезни в РА;
- монотерапия МТ — перспективный подход для поддержания ремиссии, индуцированной комбинированной терапией МТ и ингибиторами ФНО, и вероятно, другими ГИБП;
- раннее назначение подкожного МТ должно стать обязательным компонентом «интенсивной» стратегии лечения РА независимо от применения глюкокортикоидов (ГК), других стандартных БПВП и ГИБП;
- у пациентов с активным РА, которым потенциально показано назначение высокой дозы МТ или различных схем

Л Е К Ц И Я

комбинированной терапии, целесообразно начинать лечение не с таблетированной, а с подкожной формы МТ.

Рекомендации, касающиеся ключевого значения МТ, отражают современные тенденции развития стратегии фармакотерапии РА. Так, в США только около половины больных, которым инициировалось лечение ГИБП, принимали МТ в адекватных дозах (>15 мг/нед) и менее 5% – подкожную форму МТ [14]. Полагают, что именно оптимизация применения МТ, в первую очередь более широкое назначение его подкожной формы в эффективных дозах [15], позволит существенно улучшить результаты лечения РА в отношении как прогноза, так и снижения стоимости терапии за счет уменьшения потребности в назначении дорогостоящих ГИБП. Это особенно важно в свете данных американского регистра CORRONA (Consortium of Rheumatology Researchers of North America), материалы которого продемонстрировали высокую частоту прерывания лечения ГИБП (ингибиторы ФНО α и препараты с другим механизмом действия) при РА из-за снижения эффективности терапии [16], что в определенной степени может быть связано с применением неадекватных доз МТ.

Лечение ГИБП (как классом препаратов) следует инициировать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 мес) или отсутствия эффекта (через 3 мес) на фоне лечения МТ или другими стандартными БПВП. Отсутствие ограничений для применения всех ГИБП, зарегистрированных для лечения РА, мотивируется данными о сходной эффективности и безопасности ингибиторов ФНО α и ГИБП с другим механизмом действия – ритуксимаба (РТМ), тоцилизумаба (ТЦЗ), абатацепта (АБЦ). Все ГИБП более эффективны в комбинации с МТ, чем в виде монотерапии. Недавно получены данные о том, что именно комбинированная терапия МТ и ингибиторами ФНО (этанерцепт) позволяет снизить потребность в протезировании крупных суставов по сравнению с монотерапией этими препаратами. Хотя комбинированная терапия МТ и ГИБП эффективнее монотерапии МТ, более чем у трети пациентов монотерапия МТ приводит к стойкому выраженному клиническому улучшению или даже развитию ремиссии [11]. При этом эффективность монотерапии МТ можно существенно повысить путем назначения короткого курса терапии ГК в низких дозах по крайней мере в дебюте РА или при его обострении. Очевидно, что раннее назначение ГИБП неоправданно, поскольку может привести к «перелечиванию» многих пациентов, тем самым способствуя увеличению риска нежелательных эффектов (НЭ) и стоимости лечения. Установлено, что «пошаговая интенсификация» лечения (step-up) МТ и стандартными БПВП или ГИБП при недостаточной эффективности монотерапии МТ столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП начиная с дебюта болезни (так называемая индукционная терапия). В контексте совершенствования терапии РА нами было инициировано исследование «РЕМАРКА» (Российское исследование Метотрексата и биологических препаратов при Раннем активном Артрите), предварительные результаты которого свидетельствуют о том, что раннее контролируемое лечение подкожным МТ позволяет добиться ремиссии почти у половины пациентов [17].

В новых рекомендациях АРР по лечению РА РТМ рассматривается как ГИБП первой линии, хотя официально этот препарат зарегистрирован только для лечения пациен-

тов, резистентных к терапии ингибиторами ФНО α [12]. В то же время имеются многочисленные данные (в том числе полученные в России), свидетельствующие о сходной эффективности РТМ и других ГИБП у пациентов с ранним и развернутым РА [18]. Применение РТМ особенно оправдано у пациентов, имеющих ограничения для назначения ингибиторов ФНО α : с лимфомами (и другими злокачественными новообразованиями) и демиелинизирующими заболеваниями ЦНС в анамнезе, риском реактивации латентной туберкулезной инфекции, ревматоидным васкулитом, различными аутоиммунными нарушениями. Кроме того, РТМ имеет наименьшую среди применяемых в ревматологии ГИБП стоимость, особенно при использовании низкой дозы препарата, которая не уступает по эффективности стандартной дозе [19].

К крупным достижениям фармакологии XXI столетия относится разработка нового класса лекарственных средств, представляющих собой низкомолекулярные химически синтезированные вещества (small molecules), предназначенные для перорального приема. Точка их приложения – киназы, ферменты, участвующие в регуляции внутриклеточной сигнализации, регулирующей синтез цитокинов. Особенно важную роль в этом процессе играют тирозинкиназы, в первую очередь Янус-киназы (JAK). В связи с этим большой интерес вызывает препарат тофацитиниб (ТОФА), первый пероральный обратимый ингибитор JAK, разрешенный к применению для лечения РА [20]. Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности ТОФА в виде как монотерапии, так и комбинированной терапии с МТ у пациентов с активным РА, резистентным к БПВП и ингибиторам ФНО α . Отмечено быстрое развитие эффекта, который наблюдался уже через неделю после начала терапии. Согласно рекомендациям EULAR [5] и АРР [12], возможность назначения ТОФА следует рассматривать при неэффективности БПВП и ГИБП. Основная проблема – безопасность, стоимость препарата и небольшой опыт его длительного применения в реальной клинической практике.

К основным нерешенным проблемам фармакотерапии РА, которые должны привлечь внимание ревматологического сообщества, относятся [5, 12]:

- роль ГК (с учетом механизма действия, длительности терапии, циркадных ритмов и др.) в комплексном лечении РА;
- перспективы индукционной терапии, заключающейся в раннем назначении ГИБП в комбинации с БПВП с использованием не только ингибиторов ФНО α , но и АБЦ, ТЦЗ и РТМ;
- место ТОФА в комплексном лечении РА в рамках стратегии «Лечение до достижения цели», эффективность ГИБП при резистентности к ТОФА и эффективность ТОФА при резистентности к АБЦ, РТМ и ТЦЗ;
- тактика снижения дозы ГИБП и предикторы стойкой ремиссии после отмены ГИБП и стандартных БПВП;
- роль лабораторных биомаркеров и инструментальных методов исследования (УЗИ, магнитно-резонансная томография) в прогнозировании эффективности лечения МТ и ГИБП;
- изучение иммуногенности ГИБП и проведение фармакокинетических и фармакодинамических исследований ГИБП с целью повышения эффективности и безопасности терапии.

В последние годы значительный прогресс достигнут в лечении СКВ и других ИВРЗ. Доказано, что патологическая активация В-клеток играет фундаментальную роль в разви-

Л Е К Ц И Я

тии аутоиммунного процесса за счет многих механизмов (синтез «патогенных» аутоантител, презентирование аутоантигенов Т-лимфоцитам, индукция их активации, участие в дифференцировке фолликулярных дендритных клеток, эктопическом лимфогенезе и синтезе «провоспалительных» цитокинов). Особый интерес представляет РТМ — химерные моноклональные антитела, вызывающие деплецию CD20 В-лимфоцитов. За последние 5 лет в клинике ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» лечение РТМ получили более чем 200 больных, страдающих различными ИВРЗ, в том числе СКВ, системными васкулитами, связанными с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА-СВ), системной склеродермией (ССД), болезнью Шёгрена (БШ) и полимиозитом/дерматомиозитом [21]. Показаниями для назначения РТМ были неэффективность и токсичность стандартной терапии, тяжелое течение заболевания, характеризующееся высокой активностью иммунопатологического процесса и неблагоприятным прогнозом. Несмотря на тяжесть органной патологии, более 80% больных ответили на введение РТМ. При этом полный ответ достигнут у 50,6% больных, а частичный — у 35%, эффект терапии отсутствовал только у 10% пациентов. При наличии АНЦА-СВ через год после начала терапии РТМ частота ремиссии составила 92%, а в 8% случаев наблюдалось снижение активности болезни. У 82% пациентов с СКВ получен полный или частичный ответ на терапию. При БШ лечение РТМ ассоциировалось со снижением индекса активности (ESSDAI) и положительной динамикой проявлений криоглобулинемического васкулита. У подавляющего большинства больных ССД отмечены улучшение общего состояния, уменьшение выраженности основных проявлений болезни, в том числе одышки и кашля. Через год после курса терапии РТМ нарастания одышки не наблюдалось ни в одном случае, что в определенной степени свидетельствовало о клинической стабилизации болезни в течение первого года. При этом эффективность терапии была выше в ранней стадии болезни, когда преобладает воспалительный компонент интерстициального поражения легких. Таким образом, применение РТМ у больных ИВРЗ, рефрактерных к стандартной терапии или имеющих к ней противопоказания, позволило добиться полного или частичного ответа на терапию в большинстве случаев. Проведение повторных курсов РТМ приводило к устойчивому и долгосрочному эффекту. Частота НЭ и летальность были сопоставимы с данными регистров пациентов, получающих РТМ в других странах. Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения схем назначения РТМ и снижения риска НЭ. Целесообразно создание регистра больных с ИВРЗ, получающих РТМ, для более полного понимания его места в комплексном лечении тяжелой аутоиммунной патологии.

Представляет интерес применение белимумаба (Belimumab) — первого ГИБП, специально созданного для лечения СКВ [22]. Разработка белимумаба неразрывно связана с прогрессом фундаментальных исследований в области иммунопатологии заболеваний человека и является ярким примером практической реализации концепции трансляционной медицины. Открытие ключевого значения В-клеток в иммунопатогенезе СКВ привлекло внимание к изучению не только самих В-клеток, но и В-клеточных ци-

токиновых лигандов в качестве возможных мишеней терапевтического воздействия. Особое патогенетическое значение придают В-лимфоцитарному стимулятору (B-lymphocyte stimulator — BLyS), который является важнейшим компонентом цитокиновой регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток. Белимумаб — полностью человеческие рекомбинантные моноклональные антитела (IgG1λ), предотвращают взаимодействие rBLyS с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клеток, что в свою очередь приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности, в частности синтеза аутоантител. Программа клинических исследований белимумаба при СКВ продолжается более 10 лет и включает несколько рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (РПКИ). Основные РПКИ (BLISS-52 и BLISS-76) включают более 1500 пациентов, открытая фаза этих исследований продолжается. В исследовании BLISS-52 принимали участие Российские ревматологические центры (Москва, Санкт-Петербург, Ярославль) [23]. С 2011 г. во всем мире белимумаб получили уже более 16 тыс. пациентов и изучение препарата в реальной практике продолжается, в том числе в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Учитывая данные клинических исследований и механизм действия (подавление накопления патологических аутореактивных В-клеток и синтеза аутоантител), создается впечатление, что белимумаб — перспективный препарат для замедления прогрессирования и поддержания ремиссии СКВ, индуцированной высокими дозами ГК, циклофосфамидом или РТМ, оптимизации поддерживающей терапии ГК, снижения риска необратимого повреждения внутренних органов. Четкая связь между эффективностью белимумаба и иммунными биомаркерами активности СКВ, а также этническими характеристиками пациентов (белимумаб менее эффективен у афроамериканцев) открывает новые перспективы для персонализации терапии этого заболевания, повышает значение стандартизированного иммунологического обследования больных, стимулирует поиск новых биомаркеров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии. Создание белимумаба ознаменовало новую эру в лечении СКВ, связанную с началом широкого применением ГИБП и появлением нового класса препаратов — ингибиторов BLyS, которые могут иметь важный терапевтический потенциал не только при СКВ, но и при широком круге аутоиммунных заболеваний человека.

Основными направлениями научных исследований российской ревматологии в ближайшие годы будут:

- разработка стратегии профилактики иммуновоспалительных ревматических заболеваний;
- внедрение инновационных методов ранней диагностики, лечения (ГИБП, ингибиторы JAK-киназ и других сигнальных молекул) и прогнозирования исходов наиболее тяжелых форм аутоиммунных ревматических заболеваний;
- реализация концепции персонализированной медицины (изучение прогностических биомаркеров эффективности и безопасности «таргетной» терапии) [24], снижение риска инфекционных осложнений, кардиоваскулярной, онкологической патологии, остеопоретических переломов и других коморбидных заболеваний.

Л Е К Ц И Я

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ. Ревматология в России в начале 21 века. Терапевтический архив. 2013;85(5):4–7. [Nasonov EL. Rheumatology in Russia in the early 21st century. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(5):4–7. (In Russ.)]
2. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 549 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenerye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological preparations in treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 549 p.]
3. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.123919>.
4. Smolen JS, Lamdewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:964–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126532>.
5. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with systemic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2013. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492–509. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204573](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204573).
6. Насонова ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита-2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013;51:609–22. [Nasonova 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;51:609–22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-609-22>.
7. Aletaha D, Neogri T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.27584>.
8. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011;63:573–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.30129>.
9. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):3–5. DOI: [10.1136/annrheumdis-2013-204317](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204317).
10. 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: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-8-26>
11. Насонов ЕЛ. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2012;51(приложение 3):1–24. [Nasonov EL. Treatment of rheumatoid arthritis 2012: methotrexate place. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;51(приложение 3):1–24. (In Russ.)]
12. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Каратеев ДЕ и др. Проект Рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация Ревматологов России»-2014. (Часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014;52(5) в печати. [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. The draft of Recommendations about Treatment of Rheumatoid Arthritis of the All-Russian public organization «Association of Rheumatologists of Russia»-2014. (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5) in press. (In Russ.)]
13. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):70–9. [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):70–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1297>.
14. Curtis JR, Zhang J, Xie F, et al. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the United States. *Arthritis Care Res*. 2014. DOI: [10.1002/acr.22383](http://dx.doi.org/10.1002/acr.22383).
15. Alsaeedi S, Keystone EC. Oral or subcutaneous methotrexate for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014. DOI: [10.1038/nrreum.2014.129](http://dx.doi.org/10.1038/nrreum.2014.129).
16. Strand V, Williams S, Miller PSJ, et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis (RA): analysis from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) database (P0064). *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl3):71.
17. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое Российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Murav'ev YuV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-117-25>.
18. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-V-kletchnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-In-cellular therapy in rheumatology: focus on Rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 344 p.]
19. Bredermeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2014;66:228–35. DOI: [10.1002/acr.22116](http://dx.doi.org/10.1002/acr.22116).
20. Насонов ЕЛ. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология. 2014;52(2):209–21. [Nasonov EL. New approaches to pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: tofacitinib. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2): 209–21. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-209-221>.
21. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-В-клеточная терапия при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5) в печати. [Anan'eva LP, Solov'ev SK, Beketova TV, et al. Anti-In-cellular therapy at system autoimmune rheumatic diseases: efficiency and shipping at 229 patients. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5) in press. (In Russ.)]
22. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Денисов ЛН и др. Белimumаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):13–9. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Denisov LN, et al. Belimumab: advances in drug therapy for systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):13–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1174>
23. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721–31. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2).
24. Насонов ЕЛ. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. Терапевтический архив. 2012;84(5):5–9. [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: problems and significance of personalized medicine. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(5):5–9. (In Russ.)]

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