

пробы и результатами МСКТ-шунтографии ($r=0,28$, $p=0,47$).

Жалобы на боли в области сердца в первый год после операции предъявляли 35 пациентов, при этом у 76% из них боли не были связаны с физической нагрузкой, а характер болевых ощущений отличался от характера болей до операции. Анализ данных суточного мониторирования ЭКГ не выявил диагностически значимых эпизодов ишемии ни у одного пациента.

Таким образом, данное исследование и работы других авторов указывают на высокую чувствительность и специфичность (95–100%) МСКТ в оценке проходимости аортокоронарных шунтов.

Как известно, возобновление приступов стенокардии в первый год после операции АКШ вызвано в первую очередь нарушением проходимости шунтов, а не прогрессированием атеросклеротического процесса в коронарных артериях. Корреляционный анализ выявил отсутствие взаимосвязи между данными нагрузочной пробы и наличием окклюзий шунтов. Таким образом, данные велоэргометрии и суточного мониторирования ЭКГ в большинстве случаев не позволяют заподозрить нарушения проходимости шунтов. Такие результаты доказывают, что проведение шунтографии с помощью МСКТ показано пациентам как с возобновлением стенокардии в раннем послеоперационном периоде, так и при отсутствии у них четких признаков ишемии миокарда по данным нагрузочных проб.

Таким образом, МСКТ-шунтография на настоящий момент является методом выбора в обследовании пациентов после операций коронарного шунтирования. Неинвазивность методики и объем получаемой дополнительной информации о состоянии коронарного русла, грудины, средостения, аорты и легочной артерии делают её на данный момент «золотым стандартом» неинвазивной шунтографии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселова Т. Н., Сеницын В. Е., Федотенков И. С. Роль электронно-лучевой томографии в оценке проходимости

аортокоронарных шунтов. Результаты трехлетнего наблюдения // Тер. арх. – 2003. – № 75 (4). – С. 15–19.

2. Календер В. Компьютерная томография. – М.: Техносфера, 2006. – 344 с.

3. Терновой С. К., Веселова Т. Н., Сеницын В. Е., Федотенков И. С., Руда М. Я., Меркулова И. Н., Кузьмин А. И., Стражеско И. Д., Сергиенко В. Б., Самойленко Л. Е. Роль Мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике инфаркта миокарда // Кардиология. – 2008. – № 1. – С. 4–8.

4. Терновой С. К., Сеницын В. Е. Спиральная компьютерная и электронно-лучевая ангиография. – М.: Видар, 1998. – 144 с.

5. Cury R. C., Nieman K., Shapiro M. D., Nasir K., Cury R. C., Brady T. J. Comprehensive cardiac CT study: Evaluation of coronary arteries, left ventricular function, and myocardial perfusion – Is it possible // Journal of Nuclear Cardiology. – 2007. – № 14. – P. 229–243.

6. Harinder Singh Bedi, Jeet Amol Singh Gill, Sandeep Singh Bakshi Can we perform coronary artery bypass grafting on the basis of computed tomographic angiography alone. A comparison with conventional coronary angiography // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2008. – V. 33. – P. 633–638.

7. Martuscelli M. D., Romagnoli A., D'Eliseo A., Tomassini M., Razzini C., Sperandio M., Simonetti G., Romeo F., Mehta J. L. PhD Evaluation of Venous and Arterial Conduit Patency by 16-Slice Spiral Computed Tomography // Circulation. – 2004. – № 110. – P. 3234–3238.

8. Nieman K., Oudkerk M., Rensing B. J. et al. Coronary angiography with multi-slice computed tomography // Lancet. – 2001. – № 357. – P. 599–603.

9. Schlosser T., Konorza T., Hunold P., Kühl H., Schmermund A., Barkhausen J. Noninvasive visualization of coronary artery bypass grafts using 16-detector row computed tomography // J Am Coll Cardiol. – 2004. – № 44. P. 1224–1229.

10. Sinitsyn V. E., Achenbach S. Electron Beam Computed Tomography // In: M. Oudkerk (ed). Coronary Radiology. – Berlin: Springer, 2004. – 8 p.

11. Udo Hoffmann, Maros Ferencik, Ricardo C. Cury, Antonio J. Pena Coronary CT Angiography // Journal of Nuclear Medicine. – Vol. 47. № 5. – P. 797.

Поступила 07.07.2010

Е. А. ТРОФИМОВ¹, В. И. МАЗУРОВ¹, Т. Н. ТРОФИМОВА², А. В. ТРОФИМОВА²

ВЛИЯНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ОСТЕОДЕСТРУКЦИЮ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

¹Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава,
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

²Российско-финская клиника «Скандинавия»,
Россия, 191014, г. Санкт-Петербург, пр. Литейный, 55а. E-mail: gcp1983@mail.ru

Целью настоящей работы явилось изучение влияния базисных противовоспалительных (метотрексат и лефлуномид) и генно-инженерных биологических препаратов (инфликсимаб и ритуксимаб) на клинико-иммунологические показатели и эволюцию суставных эрозий у больных ревматоидным артритом в течение 54 недель. Применение ритуксимаба в комбинации с метотрексатом способствует более выраженному и продолжительному снижению клинико-лабораторной активности заболевания (DAS 28, HAQ, ACR). Комбинированная терапия инфликсимабом и метотрексатом приводит к отчетливому антидеструктивному действию в виде уменьшения темпов образования новых эрозий, а также обратному развитию остеодеструктивных изменений.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, биологические препараты, МРТ, инфликсимаб, ритуксимаб.

INFLUENCE OF GENE ENGINEERING BIOLOGICAL SPECIMENS ON CLINICAL PROCESS AND OSTEODESTRUCTION AT RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

¹St. Petersburg medical academy of postgraduate studies of Russian health care, Russia, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya, 41;

²Russian-Finnish clinic «Scandinavia», Russia, 191014, St. Petersburg, Liteyny 55a. E-mail: gcp1983@mail.ru

The aim of this study was to reveal DMARD's (methotrexate, leflunomide) and biological agents (infliximab, rituximab) influence on rheumatoid arthritis activity and progression of bone erosions during the 54 weeks study period. The greatest efficiency of therapy (DAS 28, HAQ, ACR) develops in groups with rituximab and methotrexate treatment. Radiographic (based on MRI-data) erosion progression was stopped in infliximab and methotrexate treated subjects.

Key words: rheumatoid arthritis, biological agents, MRI, infliximab, rituximab.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – одно из самых частых воспалительных заболеваний суставов неизвестной этиологии, которое характеризуется развитием хронического симметричного эрозивного артрита, нередко сочетающегося с внесуставными проявлениями. РА чаще поражает лиц трудоспособного возраста и требует больших затрат на адекватное лечение, способное предотвратить инвалидизацию пациента, сохранить качество жизни [1].

Современная концепция лечения РА основана на раннем агрессивном подавлении иммуновоспалительного процесса, что достигается путем назначения базисных противовоспалительных препаратов. В клинической практике ведение больного РА может сопровождаться серьезными трудностями, так как базисные противовоспалительные препараты (БПВП) не у всех пациентов дают достаточный эффект и обладают токсичностью, ограничивающей их применение в необходимых дозах при плохой переносимости больным или развитии побочных эффектов [4]. При этом длительно сохраняющаяся высокая активность РА и невозможность усилить стандартную терапию создают условия для более быстрого прогрессирования заболевания, усугубления костной деструкции, снижения качества жизни, что требует поиска более эффективных схем и методов терапии [2]. Одним из таких подходов является использование в клинической практике генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – медикаментозных форм нового поколения, обеспечивающих подавление активности медиаторов иммуновоспалительного процесса [3, 5].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния базисных противовоспалительных (метотрексат и лефлуномид) и генно-инженерных биологических (инфликсимаб и ритуксимаб) препаратов на клинико-иммунологические показатели и эволюцию суставных эрозий у больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы

В исследование было включено 93 больных РА (78% женщин, 22% мужчин), их средний возраст составил 49±12,6 года. Диагноз ревматоидного артрита установлен согласно критериям Американской коллегии ревматологов (1987). Степень, стадию и функциональный класс ревматоидного артрита устанавливали в соответствии с классификацией Ассоциации ревматологов России.

Обследованные пациенты были разделены на 4 группы. Первую группу составили 25 больных РА, средний возраст 52,6±10,2 года. Длительность ревматоидного артрита была в среднем 2,6±1,1 год. Больные данной группы получали стандартную базисную терапию — метотрексат в дозе 10–15 мг/нед.

Вторую группу составили 25 больных РА, средний их возраст составил 56,2±5,3 года, длительность заболевания 3,5±1,9 года. Больные получали лефлуномид в качестве лечебной дозы по 20 мг/сутки. Лечение начинали с назначения ударной дозы по 100 мг ежедневно в течение 3 дней.

Третью группу составили 25 больных РА, у которых средний возраст составил 49,3±12,2 года, длительность заболевания 8,0±5,2 года. Все пациенты получали комбинированную терапию метотрексатом в дозе 10–15 мг/нед. и инфликсимаб в дозе 3 мг/кг внутривенно капельно по схеме: исходно, через 2, 6 недель и далее каждые 8 недель.

Четвертую группу составили 18 больных РА, у которых средний возраст составил 53,8±7,9 года, длительность заболевания 7,9±6,6 года. Все пациенты получали комбинированную терапию метотрексатом в дозе 10–15 мг/нед. и ритуксимабом – 2 инфузии по 1000 мг в начале первой и третьей, а затем 52-й и 54-й недель. С целью профилактики аллергических реакций всем пациентам проводилась медикаментозная премедикация: внутривенное введение глюкокортикоидов из расчета 1 мг/кг массы тела, антигистаминных препаратов и парацетамола.

По показаниям больным назначались преднизолон в дозе 5–10 мг/сутки и нестероидные противовоспалительные препараты (нимесулид, диклофенак, мелоксикам, ацеклофенак).

Оценка влияния различных схем лечения на течение РА осуществлялась в динамике с длительностью наблюдения 54 недели.

Для выявления характерных для РА изменений и их оценки выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) обеих кистей или доминирующей клинической кисти. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе «Signa Infinity» фирмы «General Electric» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. МР-исследование выполнялось по стандартному протоколу (табл. 1) с последующей полуколичественной оценкой структурных изменений пястно-фаланговых и запястно-пястных суставов согласно шкалам OMERACT RAMRIS EULAR.

Физико-технические параметры, использованные при выполнении МРТ кистей

Параметры	Ориентировочные исследования Localise	T1 ВИ Корональная плоскость	T2 ВИ Корональная плоскость
Импульсная последовательность	3-Plane Localiser	Coronal T1 W 3D FLASH с подавлением сигнала от жира	Coronal Turbo STIR
TR	2,7	33	4500
TE	1,6	12	30
ET	0	30	150
Матрица	256x128	512x125	256x192
Поле обзора FOV	25,9x25,9	120x120	120x120
Число срезов	9–3 в каждой плоскости	В среднем 40	В среднем 20
Интервал между срезами	5,0	0	0
Толщина среза	5,0	1,5	3,0

Для количественной оценки активности заболевания использовался индекс Disease Activity Score (DAS28). Индекс DAS28 объединял отдельные параметры в суммарный индекс и состоял из следующих компонентов: счета болезненных суставов из 28 возможных, счета припухших суставов из 28 возможных и СОЭ. Для вычисления индекса DAS28 использовался программируемый калькулятор.

Для оценки эффективности проводимого лечения использовался комбинированный индекс DAS28, рекомендованный ELUAR: DAS28<2,6 – ремиссия, DAS28≤3,2 – низкая степень активности заболевания, 3,2>DAS28≤5,1 – умеренная активность, DAS28>5,1 – высокая степень активности заболевания.

Для оценки функционального статуса суставов использовался индекс Health Assessment Questionnaire. HAQ отражает функциональные возможности суставов в повседневной жизни больного РА.

Иммунологическое исследование включало определение содержания ревматоидного фактора (РФ) методом латекс-агглютинации, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – методом селективной преципитации комплекса АГ-АТ с определением на спектрофотометре оптической плотности, IgA, IgM, IgG методом жидкофазной иммунопреципитации с нефелометрической конечной точкой определения.

Результаты исследования

В рамках проводимого исследования представлялось важным сравнение влияния на течение РА стандартной базисной терапии (метотрексат, лефлуномид) и комбинации инфликсимаба или ритуксимаба с метотрексатом.

Сравнительная оценка проводимой терапии на клинико-иммунологические показатели РА выполнялась исходно и спустя 12 месяцев. Сравнивали следующие показатели: DAS28, HAQ, уровни IgA, IgM, IgG, РФ, ЦИК, а также динамику развития эрозивного процесса и синовита. Полученные данные представлены в таблицах 2 и 3.

Исходно во всех клинических группах клинико-иммунологические показатели не различались между собой и соответствовали высокой степени активности РА. К 12-му месяцу терапии у всех пациентов вне зависимости от проводимого лечения отмечалось снижение показателей активности иммуновоспалительного процесса.

В группе больных, находящихся на стандартной базисной терапии (метотрексатом), наблюдалось статистически значимое снижение DAS28, HAQ, IgA, IgG, хотя уровни РФ, ЦИК и IgM не отличались от исходных значений.

У пациентов, получавших лефлуномид и комбинацию инфликсимаба с метотрексатом, выявлено статистически значимое снижение DAS28, HAQ, IgA, IgG, IgM, РФ, ЦИК ($p<0,05$). Следует отметить, что на фоне терапии ритуксимабом в комбинации с метотрексатом отмечено более значимое снижение DAS28, HAQ, IgA, IgG, IgM, РФ, ЦИК по сравнению с другими группами больных РА.

У пациентов, получавших инфликсимаб в комбинации с метотрексатом, ремиссия РА наблюдалась у 16%, а в группе обследованных, которым проводилась терапия ритуксимабом и метотрексатом, – у 24% пациентов. Следует отметить, что в группе больных, получавших метотрексат или лефлуномид, ремиссия РА наблюдалась только у 4% обследованных.

При анализе данных, представленных в таблице 3, обращает на себя внимание снижение или отсутствие нарастания признаков воспалительной активности синовии во всех группах. Более чем у 84% больных РА, получавших метотрексат и лефлуномид, выявлено прогрессирование остеодеструктивных изменений, что проявилось увеличением количества эрозий. У пациентов, получавших комбинированную терапию инфликсимабом и метотрексатом, отмечалось уменьшение темпов формирования новых эрозий (у 68%). У двух пациентов этой группы наблюдалось обратное развитие эрозий (рис. 1а, б, в).

У 55% пациентов, получавших ритуксимаб в комбинации с метотрексатом, определялось увеличение количества эрозий, хотя у 72% больных данной группы отмечалось уменьшение признаков синовита (рис. 2).

Оценка функционального состояния суставов больных РА свидетельствует об эффективном действии биологической терапии в комбинации с метотрексатом на показатели функциональной способности суставов. Обращает на себя внимание тот факт, что между группами больных, получавших базисную и биологическую терапию, не выявлено статистически значимых различий при сравнении таких показателей, как утренняя скованность и СОЭ. Биологическая терапия приводила к отчетливому

антидеструктивному действию в виде уменьшения темпов образования новых эрозий.

Выводы

Традиционная рентгенография является «золотым стандартом» оценки прогрессии повреждения суставов у больных РА. Описано множество наблюдений прогрессирования эрозивных изменений у данной категории больных. Однако работы по оценке репаративных возможностей того или иного препарата крайне редки. Существует мнение, что восстановление структуры кости на месте эрозии невозможно. Мы полагаем, что такое суждение неверно. Во-первых, традиционное рентгенологическое исследование кистей и стоп редко выполняются у пациентов, достигших ремиссии заболевания – того периода, где наличие эрозивных репараций весьма вероятно. Во-вторых, большинство РПКИ проводится с участием пациентов, длительно страдающих РА с высокой активностью и крайне агрессивным течением. В-третьих, период наблюдения в международных клинических исследованиях («follow-up») – время появления репаративных изменений – относительно невелик. В-четвертых, количественные методы рентгенологической оценки (Ларсена, Шарпа и его модификации) разработаны не для определения обратного развития эрозивного процесса.

В настоящий момент МРТ – метод выбора при обследовании этого контингента больных. МРТ проявила себя как надежный метод диагностики,

количественной оценки и наблюдения за прогрессированием РА. Выявление на МРТ выраженных воспалительных изменений в синовиальной ткани, в зоне активной эрозии – совершенно новый уровень визуализации.

МРТ кистей и стоп с высокой степенью достоверности позволяет выявлять при РА выпот в полости суставов, отек костного мозга, синовиальную гипертрофию, синовиты/паннус и теносиновиты, эрозии костей.

При проведении анализа фактического материала (магнитно-резонансных изображений) все полученные данные были разделены на три группы (рис. 3):

преэрозивные изменения (синовит, теносиновит, «отек костного мозга»/синовит);

формирование эрозий (прогрессирующая эрозия, активная эрозия, регрессирующая эрозия);

постэрозивные или репаративные изменения.

Необходимо подробно остановиться на репаративных изменениях. К ним относятся: субхондральный склероз с формированием остеофитов, частичное и полное восстановление кортикальной пластинки и структуры кости. Описанные феномены встречались менее чем у 8% пациентов, что соответствует данным мировой литературы. Восстановление структуры кости и замыкательной пластинки преимущественно выявлялось в проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставах.

При выполнении МРТ контроля в группе пациентов, получавших инфликсимаб и метотрексат,

Таблица 2

Динамика клинко-иммунологических показателей у больных РА в зависимости от проводимой терапии

Показатели	Исходно				Через 12 месяцев			
	МТ	ЛФ	Инф	Рит	МТ	ЛФ	Инф	Рит
DAS28	7,0±0,09	6,34±0,08	6,94±0,1	6,79±0,09	4,65±0,3*	4,3±0,07*	4,1±0,1*	2,94±0,1*
HAQ	2,4±0,05	2,5±0,06	2,62±0,05	2,85±0,06	1,9±0,09*	1,3±0,1*	1,7±0,04*	0,7±0,1*
IgA	3,2±0,1	3,1±0,1	3,0±0,2	3,8±0,1	2,8±0,1*	2,6±0,1*	2,3±0,1*	2,0±0,1*
IgM	3,5±0,2	3,0±0,1	3,4±0,08	3,4±0,2	3,0±0,2*	2,6±0,2*	1,6±0,2*	2,8±0,2*
IgG	18,8±0,3	17,7±0,3	18,7±0,3	17,1±0,3	18,0±0,3	14,2±0,5*	12,2±0,5*	12,4±0,2*
РФ	147,0±6,7	213,7±23,6	285,7±25,8	147,0±2,9	138,4±5,9	146,4±35,9*	123,4±25,9*	47,3±5,1*
ЦИК	176,4±20,3	183,4±23,3	176,3±33,3	161,4±17,2	183,5±18,4	136,8±16,49*	126,8±13,4*	117,9±14,6*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 3

Динамика эрозивного процесса и показателей активности синовита у обследованных больных РА

Показатели	Через 12 месяцев от начала терапии			
	МТ	ЛФ	Инф+МТ	Рит+МТ
↑ Эрозий	23 (92%)	21 (84%)	17* (68%)	10 (55%)
↓ Эрозий	0 (0%)	0 (0%)	2 (8%)	0 (%)
Эрозии без динамики	2 (8%)	4 (16%)	6 (24%)	8* (45%)
↑ Синовита	6 (24%)	4 (16%)	1 (4%)	0 (0%)
↓ Синовита	5 (20%)	6 (24%)	16* (64%)	5 (28%)
Синовит без динамики	14 (56%)	15 (60%)	8 (32%)	13* (72%)

Примечание: * – $p < 0,05$.

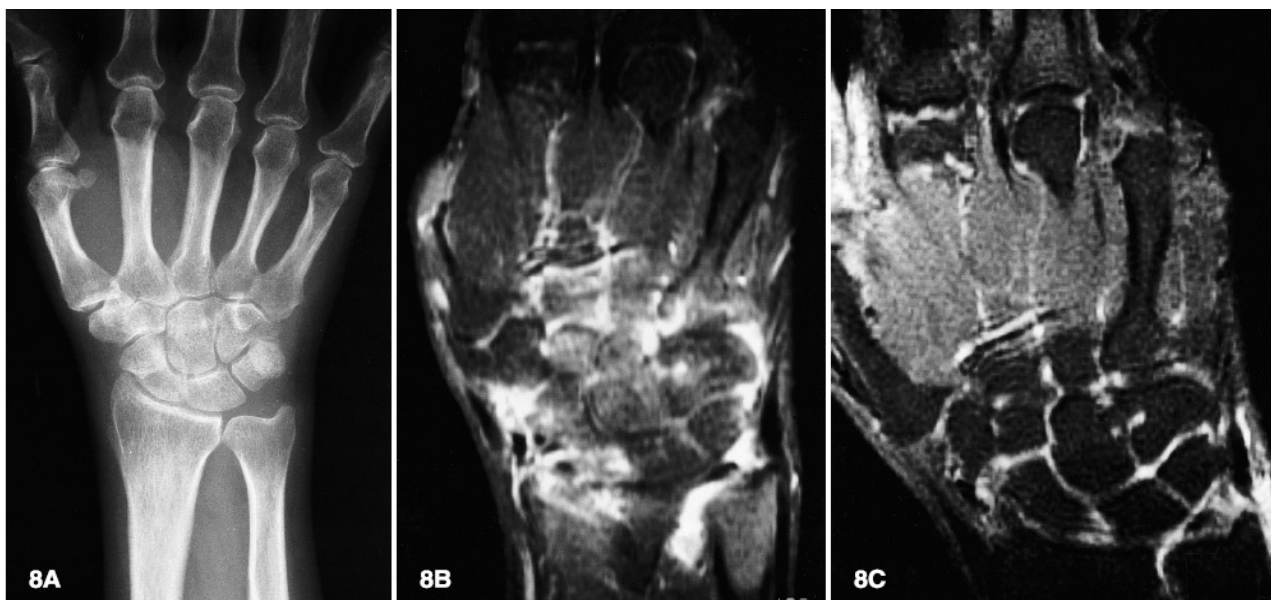


Рис. 1. А – Пациентка А., 46 лет, кисть, рентгенограмма, умеренный периартикулярный остеопороз:

Б – МРТ T1 с контрастным усилением, выраженное накопление контрастного вещества разрастаниями синовии и участками костного мозга;

В – МРТ T1 с контрастным усилением спустя 12 месяцев, значительно меньшая выраженность активности пролиферативных изменений, мелкие сформированные эрозии в зонах прикрепления связок, умеренный теносиновит сухожилия ext. carpi ulnaris

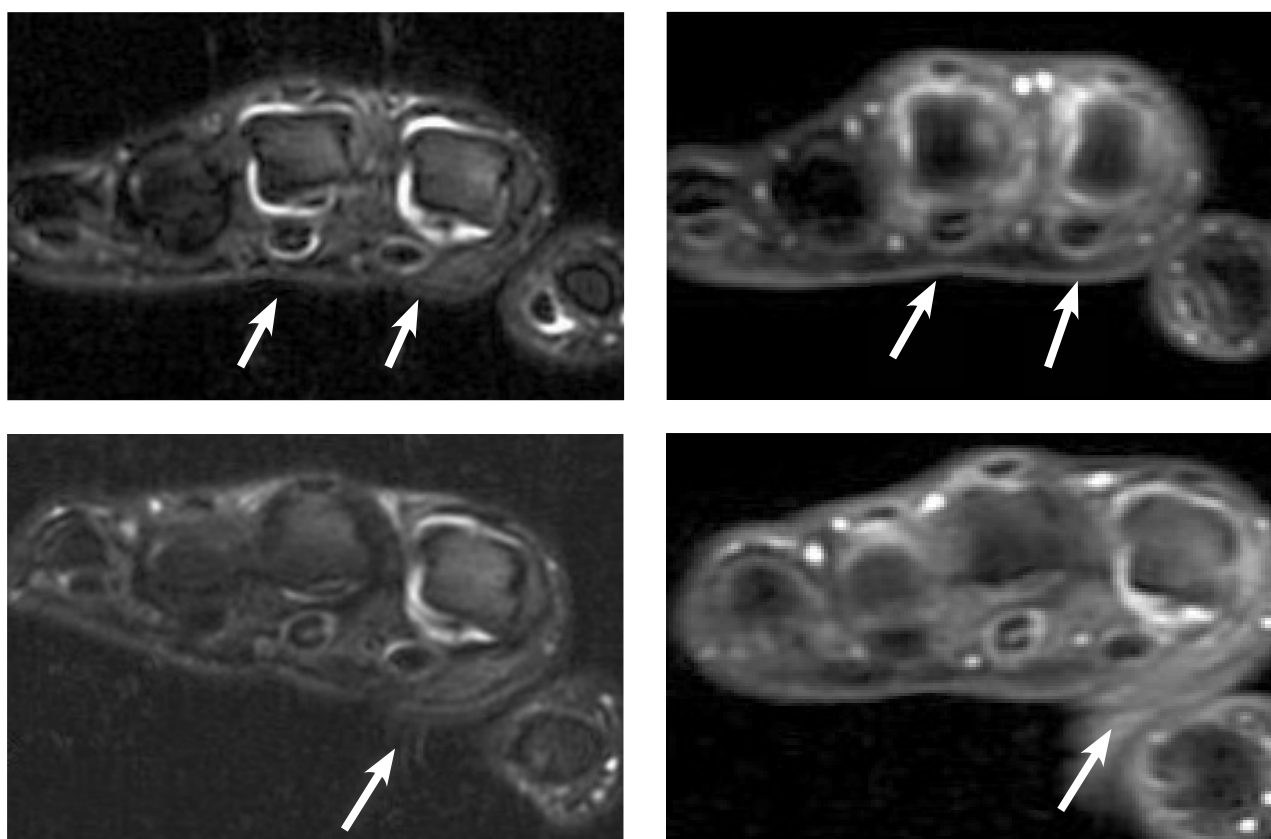


Рис. 2. Пациентка Д., 39 лет, MPT T2 BI FAT SAT, аксиальная плоскость, MPT T1 BI FAT SAT+C, аксиальная плоскость.

Верхний ряд – на момент начала терапии ритуксимабом и метотрексатом: патологический выпот в полости II–III пястно-фаланговых суставов, накопление контрастного препарата утолщенной синовией II–III пястно-фаланговых суставов.

Нижний ряд – в динамике спустя 12 месяцев. Сохраняются умеренное количество патологического выпота в полости и избирательное накопление контрастного препарата утолщенной синовиальной оболочкой II пястно-фалангового сустава



Рис. 3. Принципиальная схема эволюции суставных эрозий по данным МРТ

обратило на себя внимание замедление темпов прогрессирования эрозивного процесса у 24% пациентов, в двух случаях наблюдалось уменьшение размеров и количества эрозий. У 68% больных РА выявлено прогрессирование остеодеструктивных изменений – увеличение количества эрозий.

Согласно полученным данным, выявлена выраженная положительная динамика синовита на фоне комбинированной терапии инфликсимабом и метотрексатом: уменьшение объема поражения синовиальной оболочки определялось у 64% больных, а отсутствие отрицательной динамики – у 24%. Характерной особенностью МР-картины суставов кистей в данной клинической группе явилось отсутствие прогрессирования синовита – менее 5%.

В целом анализ материала, касающегося комбинированной терапии инфликсимаба и метотрексата, свидетельствует о том, что данный вид лечения весьма эффективен, хорошо переносится и может быть рекомендован пациентам, не отвечающим на монотерапию лефлуномидом, метотрексатом и/или при быстром прогрессировании деструкции суставов.

Важным положением является тот факт, что у больных, получавших инфликсимаб и метотрексат, к 9-му месяцу терапии наблюдался феномен «ускользания» эффекта. Возможный механизм резистентности к проводимому лечению связан с формированием антител к данному препарату. Данное положение является показанием к отмене инфликсимаба и переходу к другим генно-инженерным биологическим препаратам (например, к ритуксимабу).

При выполнении МР-исследования у больных РА, получавших ритуксимаб и метотрексат исходно и через 12 месяцев, не было выявлено ни одного случая уменьшения количества эрозий или обратного их развития. Тем не менее у 45% пациентов выявлено замедление прогрессирования эрозивных изменений в суставах кистей. Также было выявлено отсутствие увеличения объема синовита и его отрицательной МР-динамики.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что применение ритуксимаба в комбинации с метотрексатом является более эффективным методом лечения

РА по сравнению с пациентами, получавшими стандартную базисную терапию метотрексатом или лефлуномидом, а также инфликсимабом в комбинации с метотрексатом. Данный факт подтверждается более значимым снижением показателей клинико-иммунологической активности заболевания по сравнению с другими группами обследованных больных. У 24% пациентов, получавших ритуксимаб в комбинации с метотрексатом, была достигнута ремиссия РА.

Более того, лечение ритуксимабом в комбинации с метотрексатом позволило улучшить качество (по данным HAQ) жизни пациентов с РА, протекающим с высокой активностью и резистентностью к базисной терапии метотрексатом.

Следует отметить, что у пациентов, получавших инфликсимаб с метотрексатом, нами наблюдалось уменьшение темпов образования новых эрозий, а в ряде случаев обратное развитие остеодеструктивных изменений.

Таким образом, комбинированная терапия ритуксимабом с метотрексатом и инфликсимабом с метотрексатом способствует снижению активности воспаления в синовиальной оболочке пораженных суставов по данным МРТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р. М. Новые возможности комбинированной терапии ревматоидного артрита: лефлуномид (ава) и биологические агенты // Рус. мед. журн. – 2008. – Т. 29. № 12. – С. 1932.
2. Влияние базисной терапии на деструкцию суставов при раннем ревматоидном артрите // Материалы V Северо-Западной конференции по ревматологии. – СПб: [б. и.], 2005. – С. 52–54.
3. Маслянский А. Л. Анти-В-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний / А. Л. Маслянский, В. И. Мазуров, Е. Г. Зоткин // Мед. иммунология. – 2007. – Т. 9. № 1. – С. 15–34.
4. Насонов Е. Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. – М., 2009. – 196 с.
5. Насонов Е. Л. Современные стратегии фармакотерапии ревматоидного артрита: место инфликсимаба // Consilium med. – 2006. – № 8. – С. 5–7.

Поступила 20.06.2010