

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Р. Балабанова, доктор медицинских наук, профессор
НИИ ревматологии РАМН
E-mail: nauka@irramn.ru

Представлены данные о патогенезе ревматоидного артрита, новых диагностических (ACR/EULAR) критериях заболевания и его лечения, включая роль нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и кортикостероидов, базисных противоревматических средств и препаратов нового класса – генно-инженерных.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, НПВП, метотрексат, лефлуномид, инфликсимаб, мабтера.

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное заболевание (симптомокомплекс) с преимущественным деструктивным поражением суставов; в его возникновении играют роль как факторы внешней среды (курение, инфекция, стресс и др.), так и генетическая предрасположенность (HLA DRB1, PTPN 22, CTLA4 b и др.)

РА в своем развитии претерпевает несколько стадий. Начало заболевания связано с иммунными нарушениями (наличие ревматоидного фактора – РФ, антител к цитруллинированным белкам и др.), которые появляются за несколько месяцев и даже лет до клинических проявлений болезни. В дальнейшем воспаление локализуется в синовиальной оболочке с последующим разрастанием фиброзной ткани (паннуса), появлением деструктивного процесса в структурах суставов и периартикулярных тканей. При хронизации процесса, персистировании воспаления в процесс вовлекаются внутренние органы, заболевание приобретает системный характер, при этом возрастает риск сопутствующей патологии – возникает атеросклеротическое поражение сосудов с развитием кардиоваскулярной патологии (инфаркт миокарда, инсульт), повышается частота интеркуррентных инфекций, остеопоретических переломов костей. Все эти факторы влияют на продолжительность жизни пациентов, которая, по данным ряда авторов, укорочена в среднем на 10 лет [1]. По влиянию на функциональную способность пациентов, тяжесть прогноза и уровень продолжительности жизни, стоимость лечения заболевание сопоставимо с такими urgentными болезнями, как лимфогранулематоз, инсулинзависимый сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца с поражением 3 коронарных артерий [2].

Иммунные нарушения при РА характеризуются активацией В-клеток с последующей гиперпродукцией аутоантител, цитруллинизацией белков, а также активацией Т-клеток, приводящей к выработке провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкинов 1 (ИЛ1), 6 и др., которые, в свою очередь, способствуют гиперпродукции провоспалительных белков – С-реактивного белка (СРБ), амилоидного.

ДИАГНОСТИКА

Одним из первых симптомов РА являются утренняя скованность и боль/припухание суставов, что служит причиной обращения пациентов к врачам первого звена. К сожалению,

диагностика РА на ранних стадиях затруднительна, так как воспалительный характер суставной патологии (артриты) возможен при различных ревматических заболеваниях – системной красной волчанке, псориатическом артрите, реактивных артропатиях, периферическом варианте спондилоартритов. Врач общей практики должен обратить внимание на такие клинические проявления, как недомогание, повышенная утомляемость, потеря массы тела, субфебрильная температура, что в сочетании с утренней скованностью и наличием артритов позволит заподозрить РА.

Американская коллегия ревматологов в 1987 г. разработала классификационные критерии РА, которыми более 20 лет пользовались ревматологи всего мира [3]. Они включали: утреннюю скованность >1 ч в течение 6 нед, припухлость не менее 3 суставов длительностью более 6 нед, артриты лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых суставов, симметричность артритов, наличие ревматоидных узелков, РФ, типичную картину рентгенологических изменений (околосуставной остеопороз, кистовидные изменения, эрозии суставных поверхностей).

Однако эти диагностические критерии не подходят при раннем РА. В 2000 г. европейскими ревматологами были предложены критерии, помогающие врачам общей практики заподозрить РА и направить пациента на консультацию к ревматологу для дальнейшей верификации диагноза [4]. Согласно этим критериям, у пациента должны быть: более 3 воспаленных (припухших) суставов, положительный тест (боль) попереочного сжатия кисти/стопы, утренняя скованность >30 мин.

Последние классификационные критерии РА, разработанные европейскими и американскими ревматологами (критерии ACR/EULAR 2010 г.), в основном направлены на раннюю диагностику РА при наличии активного воспаления в суставах, повышенных показателей СОЭ и острофазовых белков с учетом неблагоприятных факторов прогноза. Для постановки диагноза по новым критериям у пациента должно определяться 6 баллов из 10 возможных, при этом врач должен выявить у больного хотя бы 1 припухший сустав при исключении других заболеваний, которые могут сопровождаться воспалением суставов (системная красная волчанка, псориатический, реактивный артрит и др.). Классификационные критерии РА ACR/EULAR 2010 г. [5]:

- клинические признаки (припухлость и/или болезненность суставов) – максимально 5 баллов:
 - 1 крупный сустав – 0 баллов;
 - 2–10 крупных суставов – 1 балл;
 - 1–3 мелких сустава – 2 балла;
 - 4–10 мелких суставов – 3 балла;
 - >10 суставов (хотя бы 1 мелкий) – 5 баллов;
- иммунологические показатели (РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – АЦЦП) – максимально 3 балла:
 - не выявлены – 0 баллов;
 - слабоположительные – 2 балла;
 - резко положительные (>3 норм) – 3 балла.
- показатели воспаления (СОЭ, СРБ), максимально 1 балл:
 - нормальные значения – 0 баллов;
 - повышение СОЭ или СРБ – 1 балл;
- длительность синовита – максимально 1 балл:
 - менее 6 нед – 0 баллов;
 - более 6 нед – 1 балл.

Примечание: суставы как исключения – дистальные межфаланговые, 1-е запястно-пястные и 1-е плюснефаланговые.

У больных РА довольно быстро формируются подвывихи суставов кистей и стоп, ульнарная девиация кисти, атрофия мышц. При осмотре пациента следует обратить внимание на внесуставные проявления болезни: наличие подкожных (ревматоидных) узелков в области локтевых суставов, мелких суставов кисти, гиперпигментацию кожных покровов в нижней трети голени. К внесуставным проявлениям болезни относятся ливедо- васкулит, дигитальный артериит, полинейропатия. При высокой степени активности и особенно при пролонгированном течении болезни следует уточнить наличие органной симптоматики: серозита, гепатоспленомегалии, кардита, пневмонита, поражения глаз, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек.

В верификации диагноза на ранней стадии существенную помощь оказывают УЗИ мелких суставов кисти и запястья, магнитно-резонансная томография (МРТ) этих суставов, выявляющие воспаление и деструкцию значительно раньше, чем рентгенологическое обследование, а также исследование синовиальной жидкости и морфологическое изучение синови.

Несмотря на общность клинических, иммунологических, рентгенологических признаков, РА является гетерогенным заболеванием, что прослеживается уже на начальном этапе болезни. Так, дебют болезни чаще проявляется полиартритом (73%), олигоартритом (17%), реже — моноартритом (10%) [6]. Имеются клинические и рентгенологические различия при серонегативном РА: преимущественно деструкция происходит в лучезапястных суставах, чаще в процесс вовлечены тазобедренные суставы, быстро формируются сгибательные контрактуры.

Особо выделяется синдром Стилла у взрослых, для него характерны лихорадка, переходящая макулопапулезная сыпь, чаще возникающая на предплечьях и бедрах, нейтрофильный лейкоцитоз. Этот вариант отличается торпидностью к лечению. Такой вариант РА, как синдром Фелти, характеризуется лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, нейтропенией, частыми инфекционными осложнениями.

Исходы РА зависят от стойкости и выраженности воспаления, темпов деструкции суставов, наличия и тяжести внесуставных проявлений, развития осложнений, что в первую очередь обусловлено ранней диагностикой заболевания и ранним началом активной терапии с использованием болезньюмодифицирующих препаратов — как синтетических, так и генно-инженерных.

ЛЕЧЕНИЕ

В лечении РА используют 2 основные группы препаратов — симптоматические и болезньюмодифицирующие. К средствам, влияющим на симптомы РА, в первую очередь относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые обладают обезболивающим и противовоспалительным эффектами, но не влияют на основной патогенетический процесс — аутоиммунное воспаление, хотя имеются данные, в основном экспериментальные, свидетельствующие о снижении уровня ФНО- α , ИЛ1 под влиянием НПВП. Основным механизмом действия НПВП осуществляется за счет подавления активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ), существующей в 2 изоформах — ЦОГ1 и ЦОГ2. Первая участвует в физиологических процессах, вторая активируется при воспалении и способствует гиперпродукции простагландинов, являющихся сильными алгогенами.

НПВП по механизму действия подразделяются на не-селективные ингибиторы ЦОГ1 и ЦОГ2 (н-НПВП) и селективные ингибиторы ЦОГ2 (с-НПВП). К первым относятся наиболее широко применяемые — диклофенак, аце-клофенак,

ибупрофен, пироксикам, кетопрофен, к вторым — мелоксикам, нимесулид, целекоксиб.

НПВП назначают пациентам сразу при постановке диагноза РА, дальнейший прием и доза препарата могут варьировать в зависимости от выраженности боли и воспаления, а также зависят от переносимости препарата. При выборе НПВП для каждого больного врач должен учитывать наличие сопутствующих заболеваний: гастропатий, кардиоваскулярных, астмоидных состояний и т.д.

К сожалению, эта группа препаратов при высокой клинической эффективности может вызывать достаточно серьезные нежелательные явления, в первую очередь эрозивный процесс в различных отделах ЖКТ: пищеводе, желудке, кишечнике.

По данным А.Е. Каратеева [7], частота язв желудка/двенадцатиперстной кишки у больных РА, лечившихся в НИИР РАМН, в 1995–1996 гг. составила 15,3%, а в 2008–2009 гг. — 6,5%. Существенное снижение частоты этих осложнений автор объясняет широкой образовательной программой по применению НПВП, внедрением в практику более безопасных с-НПВП и «гастропротективных» препаратов — ингибиторов протонной помпы (омепразола). С другой стороны, настораживает увеличение числа пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (изжога, боли за грудиной и при глотании, отрыжка), что также следует учитывать при назначении НПВП.

НПВП могут способствовать повышению АД у больных с астмоидным компонентом — спровоцировать развитие бронхиальной астмы. В этом плане более безопасны нимесулиды, ингибирующие выработку гистамина.

Кроме того, следует учитывать влияние НПВП на хрящ. Все НПВП можно условно разделить на «хондронегативные» (индометацин, ибупрофен); «хондронейтральные» (диклофенак, пироксикам, напроксен) и «хондропротективные» (аце-клофенак, нимесулид, мовалис, кетопрофен).

Глюкокортикоиды (ГК) являются второй и наиболее эффективной группой препаратов, оказывающих противовоспалительное и анальгетическое действие, однако их длительный прием сопровождается развитием ряда нежелательных эффектов, таких как остеопороз, атеросклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, склонность к инфекциям, катаракта, истончение кожных покровов и их повышенная травматичность [8]. ГК при РА назначают в небольших дозах — 7,5–10 мг/сут на короткий срок (до начала действия болезньюмодифицирующих препаратов). Лишь при высокой активности РА и особых вариантах течения РА (ревматоидный васкулит, серозит, синдром Стилла у взрослых) можно использовать высокие дозы (20–30 мг/сут) преднизолона и (или) провести пульс-терапию метилпреднизолоном (внутривенно 1 г — 3 сеанса). При РА весьма эффективно внутрисуставное введение ГК (дипроспан, кеналог), особенно при моноолигоартрите. Эту процедуру не следует проводить чаще 2–3 раз в год, так как более частое ее применение вызывает такую же зависимость от ГК, как и пероральный прием, и такие же нежелательные проявления.

Основной для лечения больных с РА являются синтетические болезньюмодифицирующие препараты, лечение которыми следует начинать сразу при установлении диагноза и проводить под тщательным контролем переносимости и эффективности препарата, что позволит достичь желаемой цели — ремиссии при раннем РА или минимальной активности при длительно текущей болезни (в зарубежной литературе — T2T: treat to target — лечение до цели). Схемы использования базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) могут быть различными — в зависимости от активности процесса и наличия факторов неблагоприятного прогноза. К последним относят:

высокую клиническую активность (большое число воспаленных и болезненных суставов), наличие эрозий на ранних сроках болезни, высокие титры РФ (или) АЦЦП, высокие показатели СОЭ и (или) СРБ. Как правило, лечение начинают одним из базисных препаратов, который заменяют другим при плохой переносимости или отсутствии эффекта; последний оценивают не ранее чем через 1,5–2 мес, так как действие практически всех базисных препаратов начинает проявляться после 4–6 нед терапии. В случае недостаточности эффекта от одного препарата возможна комбинация 2 и даже 3 препаратов, но в меньшей дозе, чем при монотерапии каждым из них. Важно использовать терапевтические дозы. Наиболее эффективно действующие препараты и их дозы представлены в таблице.

Метотрексат (МТ) в комплексной терапии РА остается препаратом первого ряда – «золотым стандартом» – из-за возможности применять его при любой степени активности и стадии болезни, хорошей длительной переносимости, простого дозирования, относительно несложного мониторингования, удобной кратности использования [9]. Кроме того, препарат удобен для комбинированной терапии как с синтетическими БПВП, так и с генно-инженерными препаратами, потенцируя эффект и поддерживая ремиссию после их отмены. Для улучшения переносимости МТ назначают фолиевую кислоту, антагонистом которой он является. При приеме МТ возможно повышение уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза), поэтому требуется контроль этих показателей ежемесячно в первые 3–6 мес, затем – реже. Отрицательное действие на показатели периферической крови (анемия, тромбоцитопения, лейкопения) отмечается редко. При повышении уровня печеночных ферментов более чем в 2 раза от нормы или возникновении цитопенической реакции следует временно отменить препарат; прием возобновляют при нормализации показателей. Так же поступают при развитии признаков инфекционного процесса, особенно вирусной этиологии (*Herpes zoster* и др.). При длительном использовании МТ может снизиться его эффективность. В этом случае необходимо повысить дозу либо перейти на парентеральное (внутримышечное или подкожное) введение, что, по данным зарубежных авторов, значительно повышает эффект препарата при лучшей его переносимости [10]. От курения пациенту следует отказаться, поскольку оно способствует цитруллинированию белков и, следовательно, прогрессированию болезни. При желании иметь ребенка обоим потенциальным родителям следует воздержаться от приема МТ. Повысить эффект МТ можно при комбинации его с другими БПВП – лефлуномидом, плаквенилом или генно-инженерными базисными препаратами (ГИБП).

Столь же эффективным при РА является лефлуномид, созданный специально для лечения РА. Рекомендуется начинать лечение лефлуномидом с насыщающей дозы 100 мг/сут,

что быстро создает необходимую концентрацию препарата. Эффект препарата проявляется несколько быстрее, чем при применении МТ, но к 12-му месяцу эффект сопоставим как по клиническим параметрам, так и по степени антидеструктивного действия [11]. Из побочных действий лефлуномида чаще отмечают кожные реакции, выпадение волос, повышение активности печеночных ферментов. В такой ситуации следует либо снизить дозу до 10 мг/сут, либо временно отменить препарат с последующим возобновлением терапии.

Циклофосфан используют преимущественно при внесуставных проявлениях РА: васкулите, серозите в качестве болюсной терапии – внутривенно в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном с последующим внутримышечным введением 200 мг в неделю. Он чаще, чем другие БПВП, вызывает цитопенические реакции, поэтому требует мониторинга периферической крови, а вследствие возможного развития цистита необходим контроль анализов мочи.

Плаквенил по эффективности уступает МТ и лефлуномиду, может использоваться при недифференцированном артрите, относительно доброкачественном течении и низкой активности болезни, а также в комбинации с другими базисными препаратами [12].

Сульфасалазин чаще используют при серонегативном варианте РА в виде монотерапии, а в комбинации с МТ и другими БПВП – при серопозитивном РА. Начинают лечение с одной таблетки (500 мг), повышая дозу еженедельно до 3–4 таблеток. Побочные эффекты в виде диспепсии, кожных реакций возникают довольно редко, необходим контроль анализов крови и мочи. Для оценки терапевтического эффекта врач должен при каждом визите определять число припухших и болезненных суставов, показатели СОЭ и СРБ. В 2011 г. опубликованы критерии [13], по которым можно считать, что ремиссия РА достигнута:

- число припухших суставов ≤ 1 ;
- число болезненных суставов ≤ 1 ;
- уровень СРБ ≤ 1 мг/дл;
- общая оценка здоровья ≤ 1 ;
- простой индекс активности болезни (SDAI) – не более 3.

Только при отсутствии воспаленных суставов можно рассчитывать на предупреждение деструктивного процесса в суставах и развития органной патологии.

К сожалению, даже при использовании комбинированной терапии БПВП не удается предупредить развитие деструктивного процесса при РА. Кроме того, нет четких признаков, определяющих индивидуальную чувствительность к тому или иному препарату (как и вероятность развития нежелательных явлений). При длительном применении БПВП снижается их эффективность, что требует смены препарата. Примерно у 1/2 больных БПВП недостаточно эффективно контролируют клинические проявления РА и прогрессирование деструкции суставов, что приводит к стойкой потере трудоспособности большинства пациентов через 10–15 лет, а 1/3 становятся инвалидами.

Начало XXI века ознаменовалось совершенно новым подходом к патогенетической терапии РА, что стало возможным при создании «биологических» (или ГИБП) препаратов, действие которых направлено на блокирование провоспалительных цитокинов, поверхностных белков иммунных клеток [14]. Главным достоинством препаратов этой группы является их высокая специфичность, обеспечивающая воздействие на определенные звенья иммунитета и исключая генерализованную иммуносупрессию, свойственную синтетическим БПВП. ГИБП позволяют добиться ремиссии в начальной стадии болезни, что является основной целью лечения РА. Начи-

БПВП и их терапевтические дозы, используемые при лечении РА

Препарат	Доза
Метотрексат	15–25 мг/нед, минимальная доза – 10 мг/нед
Лефлуномид	3 дня по 100 мг/сут, затем 20 мг/сут
Сульфасалазин	2 г/сут, начиная с 0,5 г/сут, с наращиванием дозы еженедельно до максимальной
Циклофосфан	200 мг/нед внутримышечно
Азатиоприн	100–200 мг/сут
Плаквенил	200–400 мг/сут

нать терапию ГИБП можно только в стационаре при наличии специалиста, имеющего опыт работы с этой группой препаратов. К настоящему времени самый большой опыт накоплен при использовании препаратов, действие которых направлено на блокирование ФНО- α — одного из ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе РА. Одним из первых анти-ФНО- α , зарегистрированных в России, был инфликсимаб (ремикейд), который доказал свою эффективность как при ранней, так и в развернутой стадии РА. Назначают его, как и другие ГИБП, на фоне терапии МТ или лефлуномидом. Препарат вводят в виде внутривенных инфузий медленно в дозе 3 мг на 1 кг массы тела. При недостаточном эффекте возможно увеличение дозы до 5 мг/кг. Схема лечения ремикейдом: введение на 0-й, 2-й, 6-й неделе, затем — каждые 8 нед. Эффект наступает быстро, практически со 2-й инфузии, что проявляется уменьшением числа воспаленных и болезненных суставов, сокращением длительности и выраженности утренней скованности вплоть до ее исчезновения; это коррелирует со снижением показателей воспалительной активности — СОЭ, СРБ. При этом наступает регрессия внесуставных проявлений болезни, в том числе таких угрожаемых, как васкулит. Лечение ремикейдом останавливает деструктивный процесс в суставах даже после прекращения введения препарата. При назначении ремикейда проводят тщательное обследование пациента для выявления туберкулеза (рентгенография легких, реакция Манту, при положительной реакции обязательна консультация фтизиатра — для уточнения необходимости проведения превентивной терапии противотуберкулезными препаратами). Противопоказанием для назначения ремикейда являются наличие любой инфекции, особенно оппортунистической, а также сердечная недостаточность, беременность, лактация. При введении ремикейда возможно развитие инфузионной реакции, которую можно предупредить премедикацией ГК. К настоящему времени получены убедительные данные об эффективности ремикейда, что подтверждено и Российским регистром по его применению.

Созданы и другие ингибиторы ФНО- α . Так, адалимумаб (хумира) представляет собой человеческие рекомбинантные моноклональные антитела. Препарат вводят подкожно каждые 2 нед по 40 мг. С каждым годом создаются и внедряются в практику новые анти-ФНО-препараты.

Другим важным провоспалительным цитокином, участвующим в патогенезе РА, является ИЛ6, вызывающий развитие общеклинических синдромов: лихорадки, анемии, амилоидоза, остеопороза. Препаратом, блокирующим ИЛ6, является тоцилизумаб, который вводят внутривенно в дозе 8 мг/кг ежемесячно. Препарат может использоваться не только в сочетании с БПВП, но и в виде монотерапии. Предпочтительно применение тоцилизумаба при наличии системных проявлений РА.

ИЛ1-блокирующим препаратом является анакинра, назначаемый подкожно в дозе 100 мг/сут в виде монотерапии или в комбинации с МТ. Активацию Т-клеточного иммунитета блокирует абатацепт. Рекомендемые дозы препарата — 750 мг (масса тела <60 кг) и 1000 мг (масса тела >60 кг). Препарат вводят внутривенно на 0, 2, 4-й неделе, затем ежемесячно в комбинации с МТ или другими БПВП.

В патогенезе РА важное место отводится В-клеточной регуляции, дефект которой приводит к гиперпродукции аутоантител. Первый анти-В-клеточный препарат — ритуксимаб (мабтера), который с 1997 г. используется для лечения неходжкинских лимфом. С 2006 г. препарат разрешен для лечения РА в России. Кратность введения препарата — 2 инфузии по 1000 мг с интервалом 2 нед; длительность эффекта (>6 мес) очень удобна для пациентов. Эффект наступает достаточно

быстро — к 6–8-й неделе. Полученные результаты, в том числе и данные Российского регистра, свидетельствуют о высокой эффективности препарата у пациентов с наиболее тяжелыми формами РА, резистентными не только к БПВП, но и ингибиторам ФНО- α . Повторные курсы лечения мабтерой следует назначать, ориентируясь на клинические проявления болезни.

Как уже указывалось, лечение ГИБП начинают проводить только в специализированных Центрах терапии генно-инженерными биологическими препаратами, которые функционируют на базе крупных ревматологических отделений во многих регионах.

Таким образом, внедрение новых методов ранней диагностики РА, раннее начало патогенетически обоснованной терапии позволяют предупредить тяжелые последствия заболевания, улучшить качество жизни пациентов, а в последующем подойти к их индивидуализированному лечению.

Литература

1. Turesson C., McClelland R., Christianson T. et al. Multiple extra-articular manifestations are associated with poor survival in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006; 65: 1533–4.
2. Pincus T. Long term outcomes in rheumatoid arthritis // *Br. J. Rheum.* — 1995; 34 (2): 59–73.
3. Arnett F., Edworthy S., Dougados M. et al. The ACR 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* — 1988; 31: 315–24.
4. Emery P., Breedveld F., 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.
5. Aletaha D., Neogi T., Silman A. 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.
6. Сальникова Т.С. Сравнительная оценка эффективности далагила, сульфасалазина и метотрексата на ранней стадии ревматоидного артрита. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук — 2003; с. 8–9.
7. Каратеев А.Е. НПВП-гастропатии: динамика за 12 лет // *Научно-практическая ревматология.* — 2011; 3: 20–4.
8. Van der Goes, Jacobs J., Boers M. et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010; 69: 1913–9.
9. Насонов Е.Л. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологии. — М., 2005; с. 196.
10. Braun J., Kastner P., Flaxenberg P. et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* — 2008; 1: 73–81.
11. Балабанова Р.М., Кашеваров Р.Ю., Олюнин Ю.А. и соавт. Антидеструктивное действие лефлуномида при раннем ревматоидном артрите // *Тер. архив.* — 2006; 20: 6–10.
12. Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Насонов Е.Л. Место плаквенила в современной терапии ревматоидного артрита // *РМЖ.* — 2009; 7: 487–90.
13. Iking-Kornet Ch., Aringer M., Wollenhaupt J. et al. Performance of the new 2011 ACR/EULAR remission criteria with tocilizumab using the phase 111 b study TAMARA as an example and their comparison with traditional remission criteria // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011; 70: 1986–90.
14. Furst D., Keystone E., Braun J. et al. Update consensus statement on biological agents for treatment of rheumatic diseases, 2010 // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011; 70: 2–36.

RHEUMATOID ARTHRITIS: DIAGNOSIS, TREATMENT

Professor R. Balabanova, MD

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences

The paper gives data on the pathogenesis of rheumatoid arthritis, new diagnostic (ACR/EULAR) criteria for the disease and its treatment, including the role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids, disease-modifying antirheumatic drugs, and a new class of genetically engineered agents.

Key words: rheumatoid arthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate, leflunomide, infliximab, mabthera.