

Возможности сохранения результатов лечения у больных активным ревматоидным артритом после снижения дозы и/или отмены генно-инженерных биологических препаратов (исследование РЕМАРКА)

Лучихина Е.Л., Каратеев Д.Е., Демидова Н.В., Гриднева Г.С., Лукина Г.В., Канонирова М.А., Муравьев Ю.В., Касумова К.А., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Авдеева А.С.

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

Российские и международные клинические рекомендации постулируют возможность отмены генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных ревматоидным артритом (РА) после достижения клинической ремиссии. Но остается неясным, каковы будут результаты применения этих рекомендаций в реальной практике.

Пациенты и методы. В рамках исследования РЕМАРКА (Российское исследование МетотрексаАта и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрите) 78 пациентам с РА (66 женщин, 12 мужчин, на момент включения медиана возраста — 53 года, длительность болезни — 7 мес), резистентным к высоким дозам подкожного метотрексата (ПК МТ), была назначена комбинированная терапия ПК МТ и ГИБП (адалимумаб, цертолизумаб или абатацепт). Больных обследовали каждые 3 мес., активность оценивалась с помощью индексов активности DAS28-СОЭ, SDAI и CDAI. Период наблюдения составил не менее 24 мес.

Результаты. Из 78 пациентов у 30 (38,5%) терапия комбинацией ГИБП + с-БПВП была продолжена. У 47 (60,3%) на фоне достижения ремиссии или стойкой низкой активности заболевания (НАЗ) проведена модификация лечения по одному из двух вариантов: 1) у 21 (26,9%) пациента — снижение дозы ГИБП, в том числе вплоть до полной отмены препарата; 2) у 26 (33,3%) пациентов — одномоментная отмена ГИБП. В течение последующих 6 мес из 47 больных с модификацией терапии у 27 (57,4%) сохранилось достигнутое состояние низкой активности заболевания (НАЗ) или ремиссии, у 20 (42,6%) состояние ухудшилось, в том числе 6 (12,8%) больных вышли из ремиссии, но остались в состоянии НАЗ, а у 14 (29,8%) наступило обострение (повышение активности РА до уровня умеренной или высокой). Первый вариант модификации достоверно превышал второй в отношении сохранения НАЗ или ремиссии.

Выводы. С точки зрения максимального сохранения достигнутых результатов лечения оптимальная тактика модификации терапии состоит в снижении дозы путем постепенного увеличения периода между введениями ГИБП, вплоть до отмены, не менее чем через 12 мес после достижения состояния НАЗ или клинической ремиссии.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; ремиссия; отмена генно-инженерных биологических препаратов.

Контакты: Елена Львовна Лучихина; elchuch@yandex.ru

Для ссылки: Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Демидова НВ и др. Возможности сохранения результатов лечения у больных активным ревматоидным артритом после снижения дозы и/или отмены генно-инженерных биологических препаратов (исследование РЕМАРКА). Современная ревматология. 2016;10(4):16–20.

Possibilities for preserving the results of treatment in patients with active rheumatoid arthritis after dose reduction and/or discontinuation of biological agents: A REMARCA study

Luchikhina E.L., Karateev D.E., Demidova N.V., Gridneva G.S., Lukina G.V., Kanonirova M.A., Muravyev Yu.V., Kasumova K.A., Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Avdeeva A.S.

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

Russian and international clinical recommendations postulate the possibility of withdrawal of biological agents in patients with rheumatoid arthritis (RA) after the achievement of clinical remission. But it is not clear what would be the results of implementation of these recommendations in clinical practice.

Patients and methods. In REMARCA (Russian investigation of Methotrexate and biologicals for early active Arthritis) trial 78 patients (66 females, 12 males, median age 53 years, duration of disease 7 months at inclusion), who were resistant to high doses of subcutaneous (SC) methotrexate (MTX), were treated by combination therapy with SC MT and biologics (adalimumab, certolizumab or abatacept). Patients were investigated every 3 months using DAS28-ESR, SDAI, CDAI indices as disease activity measures.

Results. 30 (38.5%) patients (from 78) continued combination therapy. In 47 (60.3%) after achievement of remission or low disease activity (LDA) the therapy was modified to one of two options: 1) in 21 (26.9%) patients doses of biologics were tapered, in some cases to zero; 2) in 26 (33.3%) patients single-step discontinuation of biologics was performed. After 6 months among 47 patients with modification of therapy 27 (57.4%) maintained remission or LDA, in 20 (42.6%) deterioration observed, including 6 (12.8%) patients who lost remission but remained in LDA, and 14 (29.8%) flared (activity increased to moderate or high levels). First modification option was significantly superior to second option regarding the maintaining remission or LDA.

Conclusion. In terms of maximum preservation of the results, optimal modification of treatment strategy is the tapering of the dose by the gradual increase in the period between injections of biologics, at least 12 months after reaching the state LDA or clinical remission.

Key words: rheumatoid arthritis; biological agents; remission; withdrawal of biological agents.

Contact: Elena Lvovna Luchikhina; elchuch@yandex.ru

For reference: Luchikhina EL, Karateev DE, Demidova NV et al. Possibilities for preserving the results of treatment in patients with active rheumatoid arthritis after dose reduction and/or discontinuation of biological agents: A REMARCA study. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(4):16–20.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-16-20>

Отечественные и международные клинические рекомендации постулируют возможность снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных ревматоидным артритом (РА) после достижения клинической ремиссии [1, 2]. Актуальность такого подхода подчеркивается значительным количеством исследований [3, 4]. В то же время вопрос об оптимальной тактике ведения пациентов в ремиссии не решен. Ряд клинических исследований, в том числе рандомизированных (РКИ), показал принципиальную возможность сохранения ремиссии при низкой активности заболевания (НАЗ) у большинства больных РА после отмены ГИБП при длительности наблюдения от 6 мес до 1,5 года [5–11], хотя в отдельных исследованиях значительная часть пациентов очень быстро выходила из ремиссии. Опубликованные данные регистровых исследований [8–10] зачастую противоречивы, но в целом результаты несколько хуже, чем в приведенных выше работах. Снижение дозы препарата (с возможной последующей его отменой) потенциально более надежно гарантирует сохранение результатов терапии, чем резкая одномоментная отмена. При этом даже умеренное снижение дозы ГИБП при сохранении НАЗ или ремиссии приводит к очень существенной экономии средств [4]. В таких исследованиях, как PRESERVE и PRIZE [12, 13], этот подход был весьма эффективен, а в исследованиях RETRO и DRESS [14, 15] он дал менее благоприятные результаты. Не определен также оптимальный период, в течение которого пациент должен находиться в состоянии ремиссии или стойкой низкой активности РА перед принятием решения о модификации терапии.

Российское стратегическое исследование РЕМАРКА (Российское исследование Метотрексата и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем активном Артрит) проводится по протоколу [16–18], основанному на рекомендациях «Лечение до достижения цели» (Treat to Target – T2T) [19], подразумевающих возможность снижения дозы и/или отмены ГИБП в случае достижения ремиссии или стойкой НАЗ. В данной публикации сум-

мирован наш опыт, полученный к настоящему моменту (сентябрь 2016 г.).

Пациенты и методы. Критерии включения, исключения и план исследования РЕМАРКА подробно представлены в нашей предыдущей публикации [16]. Клиническая характеристика и результаты лечения группы из 115 больных РА, наблюдавшихся на протяжении ≥ 24 мес, представлены в другой статье [18]. Всего за 24 мес на разных этапах наблюдения ГИБП, в большинстве случаев в комбинации с метотрексатом (МТ), реже с другими синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (с-БПВП), назначались 78 (68%) из 115 пациентов [18]. Клиническая характеристика этих 78 больных дана в табл. 1. В рассматриваемой группе больных РА большинство составляли женщины, медиана возраста на момент включения в исследование была 53 года, длительность болезни – 7 мес. Большинство больных были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имели II рентгенологическую стадию по Steinbrocker [20]. Активность РА на момент включения в исследование у большинства пациентов была высокой.

Всем больным после включения в исследование назначалась терапия МТ подкожно¹ в начальной дозе 10–15 мг/нед с эскалацией дозы до максимально переносимой (как правило, 20–30 мг/нед). Все пациенты получали фолиевую кислоту в начальной дозе 5 мг в неделю с увеличением дозы при необходимости. В рамках протокола РЕМАРКА глюкокортикоиды (ГК) применялись преимущественно внутрисуставно, допускалось продолжение приема ГК, если больные получали ГК перорально до включения в исследование (доза составила 6 [4; 8] мг/сут). В рассматриваемой группе из 78 пациентов на фоне монотерапии МТ не были достигнуты цели T2T (НАЗ или ремиссия), в связи с чем больные на разных этапах наблюдения (в большинстве случаев через 3 мес) были переведены на комбинацию с-БПВП

¹Методжент, раствор для подкожного введения (МедакГмБХ, Германия, ЛП-002499, 16.06.2014), МНН – метотрексат.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 1. Клиническая характеристика больных РА, получавших ГИБП + с-БПВП (n = 78)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины	12/66 (1:5,5)
Возраст, годы	53 [44,25; 60]
Длительность болезни, мес	7 [4; 15]
РФ-позитивные	66 (84,6)
АЦЦП-позитивные	62 (79,5)
Рентгенологическая стадия:	
I	9 (11,5)
II	61 (78,2)
III	6 (7,7)
IV	2 (2,6)
Функциональный класс:	
I	17 (21,8)
II	51 (65,4)
III	10 (12,8)
IV	0
СОЭ по Вестергрену, мм/ч,	35 [20; 54,75]
Уровень СРБ, мг/л	28,5 [12,05; 46,83]
DAS28-СОЭ	5,5 [4,8; 6,16]
SDAI	28,6 [20,7; 40,8]
HAQ	1,378 [1,0; 2,0]

Примечание. Данные представлены в виде Ме [25-й; 75-й перцентили] или n (%).

с ингибиторами фактора некроза опухоли α (адалимумаб подкожно 40 мг 1 раз в 2 нед или цертолизумаба пэгол подкожно по 400 мг 1 раз в 2 нед, затем по 200 мг 1 раз в 2 нед) или с абатацептом внутривенно по 10 мг/кг массы тела (500–1000 мг) ежемесячно.

В соответствии с современными стандартами и клиническими рекомендациями [20], больных обследовали каждые 3 мес, включая определение числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, подсчет индексов активности DAS28 с включением СОЭ (DAS28-СОЭ), упрощенного индекса активности болезни (Simplified Disease Activity Index – SDAI), клинического индекса активности болезни (Clinical Disease Activity Index – CDAI).

В рамках лабораторной программы исследовали следующие биомаркеры: СОЭ по Вестергрену, сывороточную концентрацию СРБ (лабораторная норма – до 5 мг/л) и IgM РФ иммунонефелометрическим методом (BN ProSpec, Siemens, Германия); проводили также количественное определение АЦЦП в сыворотке крови электрохемилюминесцентным методом (Cobas e411, Roche, Швейцария) и методом иммуноферментного анализа (Axis-Shield, Великобритания).

Статистическую обработку результатов выполняли с использованием методов параметрического и непараметрического анализа с применением пакета программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp., США). Результаты представлены в виде медианы (Ме) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий оценивали по критериям χ^2 ,

Таблица 2. Результаты наблюдения в течение 6 мес больных РА с модификацией терапии после достижения НАЗ или ремиссии (n = 47)

Вариант модификации терапии	Исход 6-месячного наблюдения, n (%)	Исход 6-месячного наблюдения, n (%)
	сохранение НАЗ или ремиссии (n=27)	выход из ремиссии/обострение (n=20)
1. Снижение дозы ГИБП (n=11)	11 (100,0)	0
2. Снижение дозы с последующей отменой ГИБП (n=10)	8 (80,0)	2 (20,0)
3. Одномоментная отмена ГИБП (n=26)	8 (30,8)	18 (69,2)

Примечание. $p < 0,01$ между группами 1 и 3, 2 и 3.

Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Из 78 пациентов у 30 (38,5%) терапия комбинацией ГИБП + с-БПВП была продолжена. У 47 (60,3%) на фоне достижения ремиссии или стойкой НАЗ проведена модификация лечения по одному из двух вариантов: 1) у 21 (26,9%) пациента проводилось снижение дозы ГИБП, из них у 10 пациентов после снижения дозы достигнута полная отмена препарата; 2) у 26 (33,3%) пациентов осуществлена одномоментная отмена ГИБП. Одна больная исключена из наблюдения после контрольной точки 24 мес. Снижение дозы ГИБП проводилось следующим образом: для адалимумаба – увеличивался период между подкожными инъекциями по 40 мг до 4 нед, для цертолизумаба пэгол – увеличивался период между подкожными инъекциями по 200 мг до 4 нед, для абатацепта – увеличивался период между внутривенными введениями до 6 нед.

В течение последующих 6 мес из 47 больных с модификацией терапии у 27 (57,4%) сохранилось достигнутое состояние НАЗ или ремиссия, у 20 (42,6%) состояние ухудшилось, в том числе 6 (12,8%) больных вышли из ремиссии, но остались в состоянии НАЗ, а у 14 (29,8%) наступило обострение (повышение активности РА до уровня умеренной или высокой). В табл. 2 показана связь между вариантом изменения лечения и сохранением результатов.

Если при снижении дозы НАЗ или ремиссия сохранялись ≥ 6 мес у всех больных, а при снижении с последующей отменой – у 80% больных, то при одномоментной отмене почти у 70% пациентов достигнутые ранее результаты лечения терялись.

В табл. 3 представлено изменение индекса активности DAS28-СОЭ и функционального индекса HAQ в зависимости от тактики лечения.

В группе со снижением дозы, включая постепенную отмену ГИБП, отмечены наилучшие результаты в отношении активности и функции по сравнению как с группой одномоментной отмены, так и с группой, продолжившей прежнюю терапию. Динамика в подгруппах по другим индексам активности (SDAI, CDAI) была аналогичной.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 3. Изменение индексов DAS28-СОЭ и HAQ в зависимости от тактики лечения

Тактика лечения	Исходно	12 мес	24 мес
DAS28-СОЭ			
Продолжение терапии ГИБП (n=30)	5,63 [4,78; 6,42]	3,29 [2,58; 4,52]*	2,63 [2,29; 3,53]**
Снижение дозы с последующей отменой ГИБП или без нее (n=21)	5,54 [4,74; 6,12]	2,60 [2,05; 3,09]*	1,75 [1,5; 3,02]**, ***
Одномоментная отмена ГИБП (n=26)	5,3 [4,83; 6,42]	3,22 [2,52; 4,05]	3,33 [2,29; 4,16]***
HAQ			
Продолжение терапии ГИБП (n=30)	1,625 [1,0; 2,25]	1,0 [0,22; 1,563]*	0,375 [0,188; 1,5]
Снижение дозы с последующей отменой ГИБП или без нее (n=21)	1,19 [0,81; 1,97]	0,31 [0,12; 0,63]*	0,375 [0; 0,63]
Одномоментная отмена ГИБП (n=26)	1,378 [1,0; 1,81]	0,563 [0,231; 1,438]	0,63 [0; 1,375]

Примечание. Различия между группами: *, ** — $p < 0,05$; *** — $p < 0,01$.

У больных, у которых после модификации терапии эффект лечения сохранялся, период пребывания в состоянии НАЗ или ремиссии до изменения лечения был достоверно более длительным (12 [9; 12] мес), чем у больных с ухудшением состояния (6 [6; 9] мес; $p < 0,01$). При стратификации пациентов на имевших длительную (>12 мес) НАЗ/ремиссию до изменения терапии и имевших НАЗ/ремиссию <12 мес выявлено, что в первой группе результаты лечения сохранились у 17 (85%) больных, в то время как во второй группе — только у 10 (38,5%; $p < 0,01$).

Выводы. Данные 24-месячного наблюдения за больными с РА в рамках исследования РЕМАРКА позволяют сделать вывод о том, что с точки зрения максимального сохранения достигнутых результатов лечения оптимальной может быть тактика постепенного уменьшения дозы ГИБП путем увеличения периода между введениями, при благоприятных условиях — вплоть до отмены. Целесообразно начинать снижение дозы ГИБП не менее чем через 12 мес после достижения состояния НАЗ или клинической ремиссии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. 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):477-94 [Nasonov EL, Mazurov VI, Karateev DE, et al. Project: Recommendations on treatment of rheumatoid arthritis developed by All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» — 2014 (Part 1). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):477-94 (In Russ). doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
2. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
3. Каратеев ДЕ. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2015;9(1):84-92 [Karateev DE. Treatment strategy for rheumatoid arthritis: hot topics. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):84-92 (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2015-1-84-92.
4. Каратеев ДЕ. Как вести больного ревматоидным артритом после достижения ремиссии? Современная ревматология. 2016;10(1):41-7 [Karateev D.E. How should a patient with rheumatoid arthritis behave after achievement of remission? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):41-7 (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-41-47.
5. Navarro-Millan I, Sattui SE, Curtis JR. Systematic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2013 Nov;35(11):1850-61.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.09.015.
6. Allaart CF, Lems WF, Huizinga TW. The BeSt way of withdrawing biologic agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jul-Aug;31(4 Suppl 78):S14-8. Epub 2013 Oct 3.
7. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomized controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014 Jan 25;383(9914):321-32. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61751-1
8. Detert J, Bastian H, Listing I, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72(6):844-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201612. Epub 2012 Jun 27.
9. Chatzidionysiou K, Turesson C, Telesman A, et al. A multicentre, randomised, controlled, open-label pilot study on the feasibility of discontinuation of adalimumab in established patients with rheumatoid arthritis in stable clinical remission. *RMD Open*. 2016 Jan 14;2(1):e000133. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000133.
10. Yamanaka H, Nagaoka S, Lee SK, et al.; ENCOURAGE study group. Discontinuation of etanercept after achievement of sustained remission in patients with rheumatoid arthritis who initially had moderate disease activity—results from the ENCOURAGE study, a prospective, international, multicenter randomized study. *Mod Rheumatol*. 2015 Dec;23:1-11. doi: 10.3109/s10165-012-0702-1.
11. Huizinga TW, Conaghan PG, Martin-Mola E, et al. Clinical and radiographic outcomes at 2 years and the effect of tocilizumab discontinuation following sustained remission in the second and third year of the ACT-RAY study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):35-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205752.
12. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of

- etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 16;381(9870):918-29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X.
13. Haschka J, Englbrecht M, Hueber AJ, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from the prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):45-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206439.
14. Emery P, Hammoudeh M, Fitzgerald O, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014 Nov 6;371(19):1781-92. doi: 10.1056/NEJMoa1316133.
15. Van Herwaarden N, van der Maas A, Minten MJ, et al. Disease activity guided dose reduction and withdrawal of adalimumab or etanercept compared with usual care in rheumatoid arthritis: open label, randomized controlled, non-inferiority trial. *BMJ*. 2015 Apr 9;350:h1389. doi: 10.1136/bmj.h1389.
16. 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, Muravyev YV, 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: 10.14412/1995-4484-2013-637.
17. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология. 2014;52:607-14 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA trial): Results of 12-month treatment in 130 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):607-14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614.
18. Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ и др. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):138-44 [Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, et al. Use of subcutaneous methotrexate for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: The REMARCA trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):138-44 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-138-144.
19. Smolen JS, Breedvald FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524. Epub 2015 May 12.
20. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya: Klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology: Clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR Media; 2010. 752 p.].

Поступила 12.10.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.