

Стратегия снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в стадии ремиссии

Котовская М.А., Никишина Н.Ю., Олюнин Ю.А.

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

Контакты: Юрий Александрович Олюнин; olyunin@mail.ru

Contact: Yuri Olyunin; olyunin@mail.ru

Поступила 11.12.17

Рекомендации по ведению больных ревматоидным артритом (РА) предусматривают усиление терапии при недостаточной ее эффективности; в то же время при успешном достижении поставленной цели может обсуждаться вопрос о снижении интенсивности лечения. В рекомендациях EULAR предусматривается возможность уменьшения дозы и даже отмены генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), особенно при проведении сочетанной терапии ГИБП и базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). Однако стратегия такого изменения терапии еще недостаточно четко определена. В данном обзоре мы хотели бы затронуть вопрос, касающийся не раннего, а развернутого РА у больных с необратимыми изменениями опорно-двигательного аппарата, длительно получающих БПВП и/или ГИБП. При достижении ремиссии решить вопрос о возможности снижения дозы или отмены препарата в таких случаях бывает сложнее, чем при раннем РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты; базисные противовоспалительные препараты; лечение; ремиссия.

Для ссылки: Котовская МА, Никишина НЮ, Олюнин ЮА. Стратегия снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в стадии ремиссии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):99-106.

STRATEGY FOR DOSE REDUCTION AND DISCONTINUATION OF BIOLOGICAL AGENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS REMISSION Kotovskaya M.A., Nikishina N.Yu., Olyunin Yu.A.

Guidelines for the management of patients with rheumatoid arthritis (RA) envisage that its therapy should be intensified if it is insufficiently effective; at the same time, reduction of its intensity of treatment may be discussed when the set goal has been successfully achieved. The EULAR guidelines allow for dose reduction and even discontinuation of biological agents (BAs), especially when performing combination therapy with BAs and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). However, the strategy for this therapy change has not yet been sufficiently clearly defined. In this review, we would like to raise an issue regarding frank rather than early RA in patients with irreversible changes of the locomotor apparatus, who have received DMARDs and/or BAs for a long time. When remission is achieved, it is more difficult to reduce the dose of the drug or discontinue the latter in these cases than in early RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; biological agents; disease-modifying antirheumatic drugs; treatment; remission.

For reference: Kotovskaya MA, Nikishina NYu, Olyunin YuA. Strategy for dose reduction and discontinuation of biological agents in rheumatoid arthritis remission. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):99-106 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-99-106>

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное хроническое заболевание, характеризующееся развитием эрозивного полиартрита и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. Считается, что ранняя активная терапия, основанная на использовании базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), таких как метотрексат (МТ), может существенно изменить прогноз заболевания [2]. Широкое применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило улучшить качество медицинской помощи больным РА при недостаточной эффективности БПВП, замедлить прогрессирование болезни, а в некоторых случаях – достичь полной ремиссии [3]. В настоящее время в ревматологическую практику активно внедряется принцип «лечения до достижения цели» (Treat to target), который предусматривает раннее назначение эффективной терапии и своевременную ее коррекцию с учетом динамики количественных показателей воспалительной активности, с тем чтобы добиться ремиссии или низкой активности

заболевания в течение 6 мес от постановки диагноза [4]. Понятие «пожизненная терапия» при РА было выделено в связи с возможностью развития обострения болезни при отмене БПВП [5]. В настоящее время применение ГИБП позволяет у многих больных достичь низкой активности заболевания и в ряде случаев длительной ремиссии РА, однако вопрос «снижения дозы/отмены» применяемого препарата для оптимизации соотношения «безопасность/риск обострения», а также «стоимость/эффективность» данных медикаментов остается предметом дискуссий [6–8].

Рекомендации по ведению больных РА предусматривают усиление терапии при недостаточной ее эффективности, в то же время при успешном достижении поставленной цели может обсуждаться вопрос о снижении интенсивности лечения [8–10]. В рекомендациях Европейской антиревматической лиги (EULAR) предусматривается возможность уменьшения дозы и даже отмены ГИБП, особенно при проведении сочетанной терапии ГИБП и БПВП [11, 12]. Однако стратегия та-

кого изменения терапии еще недостаточно четко определена. Мы пока не можем однозначно решить:

- когда и как оптимизировать терапию ГИБП;
- какие существуют факторы риска обострения;
- как организовать мониторинг пациентов, у которых проводится снижение дозы.

Многие авторы попытались ответить на эти вопросы (табл. 1 и 2).

В данном обсуждении мы хотели бы затронуть вопрос, касающийся не раннего, а развернутого РА у больных с необратимыми изменениями опорно-двигательного аппарата, длительно получающих БПВП и/или ГИБП. При достижении ремиссии решить вопрос о возможности снижения дозы или отмены препарата в таких случаях бывает сложнее, чем при раннем РА.

Стратегии снижения дозы и отмены генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите

Ингибиторы фактора некроза опухоли α

Отмена

О. Влоscq и соавт. [13] в открытом проспективном исследовании оценили когорту больных РА в стадии ремиссии (DAS28 <2,6), которые получали ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО α) – ИНФ в дозе 3 мг/кг, ЭТЦ по 50 мг/нед, АДА 40 мг раз в 2 нед или меньше. Эти препараты отменяли, если пациент находился в ремиссии >6 мес на фоне их применения при отмене нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и снижении дозы глюкокортикоидов (ГК) до 5 мг/сут. При обострении (DAS28 >3,2) возобновлялось применение ингибиторов

Таблица 1 Исследования, посвященные изучению результатов полной отмены ГИБП при РА в стадии ремиссии

Источник (исследование)	Тип исследования	ГИБП	Длительность РА, годы, среднее значение	Длительность терапии ГИБП	Критерии отмены терапии ГИБП	Число пациентов	Ремиссия через год после отмены ГИБП, %
О. Влоscq и соавт., 2009 [13]	Наблюдательное проспективное	ИНФ АДА ЭТЦ	11,3	40 мес	DAS28 <2,6 ≥6 мес	21	25
Y. Tanaka и соавт., 2010 [14] (RRR)	То же	ИНФ	5,9	≥24 нед	DAS28 ≤3,2 ≥6 мес	102	43
Y. Tanaka и соавт., 2015 [15] (HONOR)	« «	АДА	7	8–44 мес	DAS28 <2,6 ≥6 мес	52	48
K. Chatzidionysiou и соавт., 2016 [16] (ADMIRE)	Открытое рандомизированное контролируемое (группа «продление АДА»)	АДА	8	Нет данных	DAS28 <2,6 ≥3 мес	15	13
J. Smolen и соавт., 2015 [17] (CERTAIN)	Двойное рандомизированное, плацебо-контроль	ЦЗП	4,5	24 нед	CDAI ≤2,6 ≥6 мес	17	17 ^a
K. Yoshida и соавт., 2016 [18]	Наблюдательное ретроспективное	ГИБП	6	Нет данных	CDAI ≤2,8 ≥1 визит	46	33
J. Smolen и соавт., 2013 [19] (PRESERVE)	Двойное рандомизированное, плацебо-контроль	ЭТЦ	7,3	>36 нед	DAS28 ≤3,2 ≥6 мес	200	43
R. van Vollenhoven и соавт., 2015 [20] (DOSERA)	То же	ЭТЦ	12	2,9 года	DAS28 ≤3,2 ≥11 мес	23	13
T. Takeuchi и соавт., 2015 [24] (ORION)	Наблюдательное проспективное	АБЦ	9,6	>37 мес	DAS28-CPB <2,3 >6 мес	34	41
L. Aguilar-Lozano и соавт., 2013 [25]	То же	ТЦЗ	14	Нет данных	DAS28 ≤2,6 >6 мес	45	44
N. Nishimoto и соавт., 2014 [26] (DREAM)	Наблюдательное открытое	ТЦЗ	7,8	4 года	DAS28 ≤3,2 >6 мес	187	7
T. Huizinga и соавт., 2015 [28] (ACT-RAY)	Двойное рандомизированное, плацебо-контроль	ТЦЗ	Нет данных	1 год	DAS28 <2,6 >3 мес	238	16
M. Moghadam и соавт., 2016 [29]	Открытое рандомизированное контролируемое (группа «поддержание терапии»)	ГИБП	11	>1 года	DAS28 <3,2 >6 мес	531	49
Е.Л. Лучихина и соавт., 2016 [31]	Открытое наблюдательное	АДА ЦЗП АБЦ	7 мес	>24 мес	DAS28 <2,6 >6 мес	78	38,5

Примечание. ИНФ – инфликсимаб, АДА – адалимумаб, ЭТЦ – этанерцепт, ЦЗП – цертолизумаб пэгол, АБЦ – абатацепт, ТЦЗ – тоцилизумаб, ^a – результаты через 28 нед.

Таблица 2 Работы по снижению дозы ГИБП при РА в стадии ремиссии

Источник (исследование)	Тип исследования	ГИБП	Стратегия	Длительность РА, годы, среднее значение	Длительность терапии ГИБП	Критерии снижения терапии ГИБП	Число пациентов	Ремиссия через год после снижения ГИБП, %
A. van der Maas и соавт., 2012 [21]	Наблюдательное проспективное	ИНФ	Снижение дозы на 25; 50; 75 или 100%	12	5,6 года	DAS28 <3,2 >6 мес	51	45 (полная отмена – 16)
J. Smolen и соавт., 2013 [19] (PRESERVE)	Двойное рандомизированное, плацебо-контроль	ЭТЦ	Снижение дозы на 50%	6	>9 мес	DAS28 ≤3,2 ≥6 мес	202	79
R. van Vollenhoven и соавт., 2015 [20] (DOSERA)	То же	ЭТЦ	То же	17	4 года	DAS28 ≤3,2 ≥11 мес	27	44
V. Fautrel и соавт., 2015 [22] (STRASS)	Открытое рандомизированное контролируемое (группа «поддержание терапии ГИБП»)	АДА ЭТЦ	Снижение с учетом динамики активности	8	≥1 года	DAS28 ≤2,6 ≥6 мес и без структурных поражений ≥1 года	64	Интервал – 36; полная отмена – 39
N. van Herwaarden и соавт., 2015 [23] (DRESS)	То же	АДА ЭТЦ	То же	10	3,5 года	DAS28 ≤2,6 ≥6 мес	121	Интервал – 43; полная отмена – 20 ⁶
J. Haschka и соавт., 2015 [30] (RETRO)	« «	ГИБП БПВП	Снижение на 50%, или 50%, далее – 100%	5	Нет данных	DAS28 <2,6 >6 мес	63	50% – 61 50/100% – 48

Примечание. ⁶ – результаты через 18 мес.

ФНОα. У 21 пациента лечение было полностью прекращено. Средняя длительность заболевания составляла 11,3 года, продолжительность лечения ингибиторами ФНОα – в среднем 40,3 мес. После 12 мес наблюдения у 75% из 20 пациентов (один пациент скоропостижно скончался) отмечено обострение.

В мультицентровом проспективном исследовании RRR (Remission induction by Remicade in RA) оценивалась динамика активности РА после отмены ИНФ, назначавшегося при неэффективности монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ в сочетании с другими синтетическими БПВП [14]. 114 пациентов, получавших ИНФ (3 мг/кг раз в 8 нед) в сочетании с МТ (в среднем 7,7 мг/нед), достигли низкой активности, сохранявшейся >6 мес (DAS28 <3,2), что позволило полностью отменить ИНФ, после чего 102 пациента наблюдались в течение 1 года. Средняя продолжительность заболевания составила 5,9 года. Через год после начала наблюдения у 56 (55%) пациентов сохранялась низкая активность, а у 46 (43%) – отмечена полная ремиссия (DAS28 <2,6) на фоне монотерапии МТ. У 46 больных такая терапия не обеспечивала сохранение низкой активности или ремиссии РА. В течение года общий счет Шарпа увеличивался в среднем на 0,3 при сохранении достигнутого эффекта и на 1,6 при повышении активности РА.

В многоцентровое проспективное нерандомизированное исследование HONOR (Humira Discontinuation without Functional and Radiographic Damage Progression Following Sustained Remission), проведенное японскими авторами, было включено 197 пациентов с активным прогрессирующим РА со средней длительностью заболевания около 7 лет и недостаточной эффективностью МТ и/или других БПВП [15]. Проводилась терапия АДА (40 мг/2 нед) и МТ. Была предложена отмена АДА тем пациентам, которые находились в ремиссии ≥6 мес (DAS28 <2,6) без применения ГК или НПВП со стабильной дозой МТ (в среднем – 9,3 мг/нед).

Согласились отменить ГИБП 52 из 75 пациентов (а 23 продолжали терапию АДА), и 47 больных наблюдались в течение 12 мес после отмены АДА. Через 12 мес 48% из них находились в ремиссии по DAS28. Индекс DAS28 ≤1,9 при отмене ГИБП был ассоциирован с длительной ремиссией. Уменьшение интенсивности терапии не коррелировало с риском значительного структурного прогрессирования: через год при сохранении ремиссии или низкой активности заболевание не прогрессировало, при более высокой активности наблюдалась достоверная отрицательная динамика по данным рентгенографии.

В многоцентровое открытое рандомизированное исследование K. Chatzidionysiou и соавт. [16] был включен 31 пациент с РА в стадии ремиссии (DAS28 <2,6 в течение ≥3 мес), больные были разделены на две группы: с отменой АДА и без нее. Средняя продолжительность заболевания составила 8 лет, а средняя доза МТ – 20 мг/нед. При обострении (DAS28 ≥2,6 или ΔDAS >1,2) пациенты возобновляли терапию АДА. Основная задача заключалась в том, чтобы отследить на 28-й неделе долю больных в ремиссии в двух группах. У 5 (33%) пациентов в группе «отмены» и у 15 (94%) пациентов в группе, продолжавшей терапию АДА, сохранялась долговременная ремиссия. В последующем обострение наблюдалось в 80% случаев в группе «отмены» и в 50% – в группе с поддерживающей терапией.

Схожие результаты описаны в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) CERTAIN (CERTolizumab pegol in the treatment of RA: remission INduction and maintenance in patients with low disease activity) [17]. В него были включены 194 пациента с низкой или умеренной активностью заболевания (6 < CDAI ≤16, при наличии двух и более припухших и болезненных суставов, СОЭ ≥28 мм/ч или СРБ >10 мг/л) и проводилась оценка терапии ЦЗП. В течение не менее 6 мес до включения проводилась моно- или комбинированная терапия БПВП (МТ, лефлуномид, сульфасалазин, гидроксихлорохин). В течение 24 нед 96 больных получали

ЦЗП, 98 – плацебо (ПЛ). На 24-й неделе пациентам, у которых на 20-й и 24-й неделях была зафиксирована ремиссия (СДАИ <2,8) отменяли исследуемый препарат (ЦЗП или ПЛ) и продолжали наблюдение до 52-й недели. При обострении между 24-й и 50-й неделями пациентам назначалась терапия ЦЗП. На 52-й неделе ремиссия сохранялась только у 3 из 17 пациентов, у которых был отменен ЦЗП, и у 2 из 6 больных, получавших ранее ПЛ (средняя продолжительность заболевания – 4,5 года).

Интересны данные японских ученых, которые провели ретроспективное исследование частоты обострения при отмене ГИБП при средней продолжительности РА 6 лет [18]: 46 пациентов, находившихся на момент включения в ремиссии (СДАИ \leq 2,8), были оценены через 1 и 2 года после отмены ГИБП, длительность применения которых не была указана. МТ в средней дозе 8 мг/нед получали 58% из них. Обострение регистрировалось, если возобновлялась терапия ГИБП, увеличивалась доза БПВП, назначались ГК перорально или значение СДАИ превышало 2,8. Частота обострений составила 67% через год и 82% через 2 года.

J.S. Smolen и соавт. [19] в двойном слепом РКИ оценивали три стратегии терапии у 604 пациентов с РА (средняя продолжительность заболевания – 7,3 года, DAS28 \leq 3,2 не менее 6 мес). В течение 6 мес периода открытой фазы исследования при терапии МТ и ЭТЦ 50 мг/нед пациенты были рандомизированы на три группы: поддерживающая терапия ЭТЦ + МТ, снижение дозы ЭТЦ (25 мг/нед) + МТ, отмена ЭТЦ и сохранение МТ. У 200 пациентов ЭТЦ был полностью отменен. Доза МТ составила от 15 до 25 мг/нед, но длительность предшествующей терапии ГИБП не была указана. Через год после рандомизации низкая активность заболевания сохранилась у 166 (82,6%) больных, получавших ЭТЦ в дозе 50 мг/нед, у 159 (79%) пациентов, которым ЭТЦ вводился по 25 мг/нед, и у 84 (42,6%) в группе, где использовался МТ в сочетании с ПЛ ($p < 0,0001$).

В двойном слепом РКИ DOSERA (Dose Reduction or Discontinuation of Etanercept in Methotrexate-Treated Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Achieved a Stable Low Disease Activity-State) оценивались результаты снижения дозы и отмены ЭТЦ у пациентов с РА (средняя продолжительность заболевания – 12,3 года, и DAS28 \leq 3,2 не менее 6 мес), которые получали ЭТЦ по 50 мг/нед \geq 11 мес и МТ \geq 14 мес [20]. После 8 нед постоянной терапии 73 пациента были рандомизированы на три группы: ЭТЦ 50 мг + МТ, ЭТЦ 25 мг + МТ, ПЛ + МТ; затем наблюдение было продолжено в течение 48 нед. При возникновении обострения дозу ЭТЦ увеличивали до 50 мг. У 87% больных в группе ПЛ + МТ в среднем после 6 нед наблюдения возникло обострение. Повторное назначение ЭТЦ в дозе 50 мг/нед в 91% случаев позволяло быстро добиться ремиссии или низкой активности болезни.

Снижение дозировки ингибиторов ФНО α

Уменьшение разовой дозы. А. Van der Maas и соавт. [21] одними из первых провели наблюдательное исследование прогрессивного снижения дозы ИНФ у 51 пациента с РА при DAS28 <3,2 более 6 мес. Длительность РА у них составляла \geq 12 лет, и они получали ГИБП в среднем в течение 5,6 года. Пациенты наблюдались в течение 1 года. Доза ИНФ снижалась на 25% по сравнению с исходной (3 мг/кг) каждые 8–12 нед с сохранением исходной частоты введе-

ния вплоть до полного прекращения терапии ИНФ или обострения у всех пациентов с РА (с индексом DAS <3,2 более 6 мес). У 45% пациентов удалось снизить дозу в среднем до 60% от исходной, у 16% – полностью отменить ИНФ; 39% снизить дозу не удалось, и они продолжили терапию в прежней дозировке.

В исследовании J.S. Smolen и соавт. [19], описанное ранее, были включены 202 пациента, у которых доза ЭТЦ была снижена с 50 до 25 мг/нед. Средняя продолжительность заболевания составила 6,4 года. Через год у 79,1% больных сохранялась низкая активность заболевания. Также в этой группе стоит отметить структурные ухудшения, правда, они были статистически не значимы.

В исследовании DOSERA, описанном ранее, у 27 пациентов доза ЭТЦ была снижена до 25 мг, но прием МТ был продолжен [20]. Длительность заболевания составила 16,6 года, лечение ЭТЦ проводилось последние 3,7 года. Через 48 нед у 44% пациентов сохранялась ремиссия. Обострение возникало позже (в среднем через 36 нед), по сравнению с группой ПЛ (в среднем через 6 нед; $p < 0,001$).

Увеличение интервала между введениями препарата.

Целью открытого РКИ STRASS (Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study) было изучение результатов снижения дозировки ГИБП за счет прогрессивного увеличения интервала между инъекциями ЭТЦ (50 мг/нед) и АДА (40 мг/2 нед) по сравнению со стандартной схемой [22]. Такие пациенты не менее 1 года получали ингибиторы ФНО α в виде монотерапии или в комбинации с БПВП (МТ или лефлуномид), находились в ремиссии \geq 6 мес и не имели за последний год прогрессирования структурных изменений. У 73 больных терапия была продолжена по стандартной схеме, у 64 интервалы между введениями увеличивали на 50% каждые 3 мес под контролем индекса DAS2 в случае сохранения ремиссии. Всего было 4 степени увеличения интервалов, где 4-я означала полную отмену препарата. Дозу не меняли в случае сохранения индекса DAS28 >2,6 и Δ DAS28 \leq 0,6; при DAS28 >2,6 и Δ DAS28 >0,6 интервал вновь сокращали до предыдущего значения. Оценка DAS28 проводилась каждые 3 мес в течение 18 мес. Из 64 пациентов, которым увеличивали интервал между инъекциями, у 39,1% препарат был полностью отменен, а у 35,9% инъекции были продолжены с увеличенным интервалом (у 9% он был увеличен на одну, у 11% – на две и у 16% – на три степени). У пациентов, которым были увеличены интервалы между введениями, рецидивы возникали чаще, чем у тех, кто продолжал лечение по прежней схеме (76,6 и 46,5% соответственно; $p = 0,0004$). Однако прогрессирование структурных изменений в этих группах не различалось.

Голландскими учеными проведено проспективное открытое РКИ DRESS (Dose REduction Strategy of Subcutaneous TNF inhibitors), в которое были включены пациенты с РА со средней продолжительностью заболевания 10 лет, находившиеся в состоянии ремиссии \geq 6 мес (DAS28 <2,6) на фоне терапии АДА или ЭТЦ. Были сформированы две группы: в одной из них использовалась «классическая» схема применения ГИБП, в другой – трехступенчатое снижение дозы, которое предусматривало увеличение интервалов между инъекциями АДА до 3 нед, затем – до 4 нед с последующей отменой препарата. Интервалы между инъекциями ЭТЦ увеличивали до 10, затем до 15 дней, после чего препарат также отменялся [23]. Интер-

вал увеличивали каждые 3 мес после оценки статуса пациента. Всего 121 пациент был включен в группу снижения дозы после лечения ингибиторами ФНО α в среднем в течение 3,5 года. В 48% случаев ГИБП применялись в комбинации с МТ (15,8 мг/нед). В группу с «классической» схемой включили 59 пациентов. Оценка статуса выполнялась каждые 3 мес в течении 18 мес. При возникновении обострения в группе «снижения» больному можно было перейти на предыдущую ступень или использовать внутримышечные инъекции метилпреднизолона до окончания исследования. При анализе результатов лечения 119 пациентов не наблюдалось значимых различий по частоте обострения в группе «снижения» по сравнению с обычной схемой применения ЭТЦ и АДА (соответственно 12 и 10%). В группе «снижения» отмена ГИБП оказалась возможна в 20% случаев, в 43% удалось увеличить интервал между инъекциями, и в 37% лечение было продолжено по обычной схеме.

Снижение дозы или отмена других генно-инженерных биологических препаратов

Абатацепт

Результаты отмены АБЦ оценивались в открытом наблюдательном проспективном исследовании. Включен 51 больной в состоянии ремиссии (DAS28-СРБ <2,3), средняя продолжительность заболевания составляла 9,6 года, лечение АБЦ проводилось >2 лет в рамках II фазы исследования [24]. Через 52 нед после начала наблюдения среди 34 пациентов с полной отменой АБЦ ремиссия сохранялась в 41,2%, при продолжении лечения АБЦ – в 64,7% случаев.

Тоцилизумаб

Результаты применения ТЦЗ, назначавшегося при неэффективности ингибиторов ФНО α , одного или нескольких БПВП или МТ, изучались в наблюдательном открытом проспективном исследовании. Длительность терапии не уточнялась. Включено 45 пациентов с РА (длительность заболевания в среднем 14 лет), у которых на фоне комбинированной терапии ТЦЗ и МТ была достигнута ремиссия (DAS28 \leq 2,6). В этой группе ТЦЗ был отменен, а лечение МТ продолжено [25]. Через 1 год после отмены ТЦЗ ремиссия сохранялась у 44% пациентов.

В проспективном многоцентровом открытом исследовании DREAM была проанализирована частота сохранения ремиссии (DAS28 <2,6) или низкой активности заболевания (DAS28 <3,2) при отмене монотерапии ТЦЗ [26]. У 187 больных РА со средней длительностью заболевания 7,8 года и неэффективностью БПВП, включая МТ, проведена терапия ТЦЗ в среднем в течение 4 лет. Через год после полной отмены ТЦЗ лишь у 13% больных сохранялась низкая активность заболевания и у 7,5% – ремиссия по DAS28.

В двойное слепое РКИ АСТ-RAY были включены пациенты с активным РА на фоне применения МТ, которые разделены на две группы: комбинированная терапия МТ + ТЦЗ и ТЦЗ + ПЛ [27]. В течении 24 нед изучались переносимость и эффективность ТЦЗ. В дальнейшем, до 36-й недели, стратегия терапии адаптировалась к активности заболевания, которая контролировалась по DAS28. У пациентов, достигших ремиссии, допускалась полная отмена ТЦЗ после 52-й недели, при DAS28 <2,6 более 3 месяцев. Из 238 больных с полной отменой препарата у 200 (84%) наблюдалось обострение в течение последующего года [28].

М. Moghadam и соавт. [29] в открытом РКИ наблюдали 817 больных РА (средняя длительность заболевания составляла 11 лет), у которых не менее 6 мес сохранялась ремиссия или низкая активность болезни (DAS28 <3,2). Пациенты были рандомизированы на две группы: в первой проводилась поддерживающая терапия ГИБП (n=286), во второй – ГИБП отменялись (n=531). Через 1 год ремиссия или низкая активность сохранялась у 49% из тех больных, которым ГИБП был отменен, и у 78% продолжавших лечение ГИБП.

В проспективном РКИ RETRO у 101 больного РА оценивалась возможность снижения дозы и отмены БПВП и/или ГИБП при сохранении ремиссии (DAS28 <2,6) свыше 6 мес [30]. Больные были разделены на три группы: продолжение терапии; снижение дозировки на 50% (за счет уменьшения разовой дозы или увеличения интервала между введениями); снижение дозы на 50%, а далее полная отмена (при сохранении ремиссии >6 мес). Через год обострение констатировано у 15,8; 38,9 и 51,9% пациентов соответственно.

Таким образом, имеющийся на сегодняшний день опыт показывает, что в течение первого года после ослабления терапии у многих пациентов возникает обострение заболевания. При этом метод постепенного снижения дозы обычно дает более благоприятные результаты, чем резкая отмена препаратов, в особенности если снижение дозы или увеличение интервала между инфузиями производится с учетом динамики индекса DAS28 [31]. Важно и то, что при возобновлении терапии обычно происходит «полное восстановление» эффекта.

Отсутствие стандартизации проведения исследований не позволяет на сегодняшний день сравнить препараты группы ГИБП при их отмене.

Следуя рекомендациям EULAR, в стадии стойкой ремиссии необходимо постепенно снижать и отменять в первую очередь ГК, далее ГИБП и, наконец, БПВП [10, 11]. Требуется, чтобы ремиссия длилась не менее 6 мес. В настоящее время не существует единого общепринятого определения ремиссии. Эксперты Американской коллегии ревматологов (ACR) и EULAR для подтверждения ремиссии предлагают использовать на выбор индекс CDAI, SDAI или определение ремиссии по четырем признакам. Однако на практике ремиссия зачастую определяется по индексу DAS28 <2,6, который используется для оценки активности и в российской классификации РА [32]. Французские врачи в устных выступлениях предлагают начать адаптацию дозы ГИБП у больного, если терапия РА проводилась \geq 2 лет и персистирующая ремиссия длится как минимум 6 мес (DAS28 <2,6).

Предикторы обострения

Поиск маркеров – предикторов обострения при РА является актуальной проблемой. Так, например, значения индекса DAS28 >2,2 при иницировании отмены препарата, присутствие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) являются факторами риска обострения заболевания [14, 15, 22, 30]. Считается, что продолжение терапии БПВП после отмены ГИБП способствует сохранению ремиссии. Однако даже на фоне такой терапии частота обострений может быть очень высока.

N. Nashimoto и соавт. [26] отметили предикторную значимость уровня металлопротеиназы 3 (ММП3), интерлейкина 6 (ИЛ6) и низкой активности заболевания при от-

мене ТЦЗ. В 2013 г. был предложен индекс оценки активности заболевания — Multi-Biomarkers Disease Activity (MBDA) [33, 34]. Речь идет о создании коммерческого набора, включающего 12 биомаркеров (С-реактивный белок — СРБ, эритроцитарный фактор роста, ИЛ6, лептин, ММП1, ММП3, резистин, сывороточный амилоидный белок А, рецептор 1 ФНО α , сосудистую молекулу клеточной адгезии 1, фактор роста эндотелия сосудов А, хрящевой гликопротеин YKL40), который позволил бы разработать алгоритм для классификации активности РА по шкале от 0 до 100: низкая (<29), средняя (29–40) и высокая (>40). Позднее J. Rech и соавт. [35] показали, что наличие среднего или высокого значения MBDA в сочетании с АЦЦП, перед отменой или снижением дозы БПВП, позитивно коррелировало с риском развития обострения РА. Схожие данные получены в исследовании РОЕТ [36]. Однако в другом исследовании риск обострения не зависел от величины MBDA [37]. Возможно, значимую роль в данной работе сыграло введение ГК. В настоящее время еще не доказана рациональность применения MBDA в повседневной практике врача.

А.А. Новиков и соавт. [38] исследовали содержание 30 биомаркеров в сыворотке больных РА и здоровых доноров. Проведение многофакторного анализа полученного при этом материала позволило авторам выделить параметры, наиболее корректно отражающие уровень активности РА по DAS28. В их число вошли фактор роста фибробластов 2, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, ИЛ1 β , ИЛ6 и ИЛ15, ФНО α . Эти показатели были использованы при создании прогностической модели для оценки активности РА. По результатам ROC-анализа, данная модель обладает отличной диагностической эффективностью при дифференцировке высокой/средней активности РА от низкой.

Существенную помощь при определении риска обострения РА может оказать ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов [39]. Изменения, обнаруженные при УЗИ, коррелировали с развитием обострения у 82 больных РА, находившихся в ремиссии (DAS28 <2,6) свыше 6 мес [40]. При выявлении признаков синовита в режиме серой шкалы или энергетического доплера (ЭД) в анализируемых 22 суставах (за исключением плечевых суставов, 1 плюснефалангового и межфалангового суставов) обострение возникло в среднем через год, а при отсутствии таких изменений — через 2,7 года. Таким образом, при решении вопроса об отмене или изменении терапии ГИБП целесообразно учитывать результаты УЗИ 28 суставов, которые исследуются при вычислении индекса DAS28 [41].

На конференции, посвященной применению ультразвуковых методов исследования при РА, большинство участников высказались за комбинированную оценку суставной патологии с использованием серой шкалы и ЭД для выявления воспалительных изменений суставов [42, 43]. В настоящее время нет единого подхода при изучении предикторной значимости инструментальных признаков синовита при РА [44]. Тем не менее выявление признаков синовита при УЗИ следует учитывать при решении вопроса о коррекции терапии.

Персистирующий отек костного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) также можно рассматривать в качестве потенциального предиктора развития обострения [45]. Однако МРТ не применяли в исследованиях при изучении результатов отмены ГИБП.

Особенности мониторинга при изменении терапии генно-инженерными биологическими препаратами

В период уменьшения дозировки ГИБП контроль за пациентом должен быть таким же тщательным («tight control»), как и при первом назначении ГИБП [46]. При этом активность заболевания следует контролировать с использованием одного из суммарных индексов (DAS28, CDAI, SDAI) [47]. Необходимо учитывать, что минимальное или транзиторное обострение заболевания не всегда является признаком неадекватной терапии ГИБП.

При отмене или уменьшении дозы ГИБП следует учитывать динамику рентгенологических изменений. Лишь в исследовании J.S. Smolen и соавт. [19] через год после начала наблюдения были выявлены значимые, но минимальные изменения индекса Шарпа при отмене ЭТЦ. Для оценки рентгенологического прогрессирования требуется довольно длительное наблюдение. Вероятно, использование УЗИ и/или МРТ суставов может обеспечить ценную дополнительную информацию, которая позволит более корректно решить вопрос об изменении терапии [48]. Однако для уточнения практической значимости этих методов требуются дополнительные исследования.

Важным вопросом является переносимость препарата. Так, риск развития инфекций является дозозависимым [49], но не всегда уменьшается при снижении дозы ГИБП. Добиться ремиссии на фоне применения ГИБП у пациентов с высоким риском инфекции, обусловленным применением ГИБП, очень затруднительно, и такие больные не включались в обсуждавшиеся выше исследования.

Заключение

В настоящее время достигнут существенный прогресс в разработке стратегии медикаментозного или немедикаментозного контроля активности РА. Безусловно, следует учитывать индивидуальный баланс «приемущества/риска» ГИБП, которые зависят от дозы и длительности применения выбранного препарата. Поиск минимальной поддерживающей и в то же время эффективной терапии обоснован и в связи с необходимостью оптимизации соотношения «стоимость/эффективность» ГИБП. Можно сделать вывод, что скорее следует снижать дозу или увеличивать интервал между введениями, нежели полностью отменять ГИБП, в особенности ингибиторы ФНО α . Чтобы избежать обострения, мониторинг таких пациентов необходимо проводить регулярно (не реже одного раза в 2–3 мес) и тщательно (учитывая клинические, лабораторные и инструментальные показатели). Будущие и проводимые в настоящее время исследования позволят лучше изучить стратегии модификации терапии ГИБП.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):557-71 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: Russian and International guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):557-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-557-71
- 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
- Борисова МА, Лукина ГВ, Сигидин ЯА и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности абатацепта у пациентов с разной длительностью ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):667-73 [Borisova MA, Lukina GV, Sigidin YaA, et al. Comparative evaluation of the efficacy and safety of abatacept in patients with different duration of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):667-73 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-667-73
- 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(6):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. doi: 10.14412/1995-4484-2014-607-614
- Van Herwaarden N, den Broeder A, Jacobs W, et al. Down-titration and discontinuation strategies of tumor necrosis factor-blocking agents for rheumatoid arthritis in patients with low disease activity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD010455. doi: 10.1002/14651858.CD010455.pub2
- Bongartz T, Sutton A, Sweeting M, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2275-85. doi: 10.1001/jama.295.19.2275
- Fautrel B, Verstappen S, Boonen A. Economic consequences and potential benefits. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:607-24. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.001
- Den Broeder A, van der Maas A, van den Bemt B. Dose de-escalation strategies and role of therapeutic drug monitoring of biologics in RA. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1801-3. doi: 10.1093/rheumatology/keq060
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
- Van Vollenhoven R. How to dose infliximab in rheumatoid arthritis: new data on a serious issue. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1237-9. doi: 10.1136/ard.2009.111682
- Smolen J, Breedveld F, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:3-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524
- Smolen J. 2016 Update of EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs. *EULAR Meeting*. 2016 [cited 2016 Jul 31. Available from: http://www.eular.org/clinical_affairs_initiatives.cfm].
- Brocq O, Millasseau E, Albert C, et al. Effect of discontinuing TNFalpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. *J Bone Spine*. 2009;76:350-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.11.009
- Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1286-91. doi: 10.1136/ard.2009.121491
- Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:389-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204016
- Chatzidionysiou K, Turesson C, Teleman 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;2:e000133. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000133
- Smolen J, Emery P, Ferraccioli G, et al. Certolizumabpegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:843-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204632
- Yoshida K, Kishimoto M, Radner H, et al. Low rates of biologic-free clinical disease activity index remission maintenance after biologic disease-modifying anti-rheumatic drug discontinuation while in remission in a Japanese multicentre rheumatoid arthritis registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:286-90. doi: 10.1093/rheumatology/kev329
- Smolen J, 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381:918-29. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61811-X
- Van Vollenhoven R, Ostergaard M, Leirisalo-Repo M, et al. Full dose, reduced dose or discontinuation of etanercept in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:52-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205726
- Van der Maas A, Kievit W, van den Bemt B, et al. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1849-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200945
- Fautrel B, Pham T, Alfaiate T, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:59-67. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206696
- Van Herwaarden N, van der Maas A, Minten M, 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;350:h1389. doi: 10.1136/bmj.h1389
- Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, et al. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:683-91. doi: 10.1093/rheumatology/keu338
- Aguilar-Lozano L, Castillo-Ortiz J, Vargas-Serafin C, et al. Sustained clinical remission and rate of relapse after tocilizumab withdrawal in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40:1069-73. doi: 10.3899/jrheum.121427

26. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, et al. Drug free Remission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol Jpn Rheum Assoc.* 2014;24:17-25. doi: 10.3109/14397595.2013.854079
27. Dougados M, Kissel K, Sheeran T, et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomized controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:43-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201282
28. Huizinga TWJ, Cohaghan P, 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;74:35-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205752
29. Moghadam M, Vonkeman H, Ten Klooster P, et al. Stopping tumor necrosis factor-inhibitors in patients with established rheumatoid arthritis in remission or stable low disease activity: a pragmatic randomized multicenter open-label controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2016;68:1810-7. doi: 10.1002/art.39626
30. Haschka J, Englbrecht M, Hueber A, et al. Relapse rates in patients with rheumatoid arthritis in stable remission tapering or stopping antirheumatic therapy: interim results from prospective randomised controlled RETRO study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:45-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206439
31. Лучихина ЕЛ, Каратеев ДЕ, Демидова НВ и др. Возможность сохранения результатов лечения у больных активным ревматоидным артритом после снижения дозы и/или отмены генно-инженерных биологических препаратов (РЕМАРКА). Современная ревматология. 2016;10(4):16-20 [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 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-4-16-20
32. Felson D, Smolen J, 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: 10.1002/art.30129
33. Centola M, Cavet G, Shen Y, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2013;8:e60635. doi: 10.1371/journal.pone.0060635
34. Crescendo Biosciences I. Vectra DA: Overview for Health Care Professionals. 2016; 2016 [Internet. Available from: <http://www.vectrada.com/health-care-professionals/>].
35. Rech J, Hueber A, Finzel S, et al. Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1637-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207900
36. Lamers-Karnebeek F, Moghadam M, Vonkeman H. Multi-biomarker disease activity score as a predictor of flare in patients with rheumatoid arthritis who stop TNF-alpha-inhibitor therapy [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2016 Jul 17]. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/multi-biomarker-disease-activity-score-as-a-predictor-of-flare-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-who-stop-tnf-alpha-inhibitor-therapy/>
37. Bouman C, van der Maas A, van Herwaarden N, et al. The multi-biomarkers disease activity score in a TNF inhibitor tapering study in rheumatoid arthritis patients: predictive value for successful tapering, flaring and radiographic progression [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2016 Jul 17]. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/the-multi-biomarker-disease-activity-score-in-a-tnf-inhibitor-tapering-study-in-rheumatoid-arthritis-patients-predictive-value-for-successful-tapering-flaring-and-radiographic-progression/>
38. Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимов АН и др. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):591-5 [Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimov AN, et al. Use of multiparameter analysis of laboratory biomarkers to assess rheumatoid arthritis activity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(6):591-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-591-595
39. Nguyen H, Ruysen-Witrand A, Gandjbakhch F, et al. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:2110-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu217
40. Zufferey P, Riek M, Tamborini G, et al. Ultrasound residual synovitis has an impact on the time to relapse in RA Patients Considered in Clinical Remission: A real life study of 211 Patients [Internet]. ACR Meeting Abstracts. [cited 2016 Jul 17]. Available from: <http://acrabstracts.org/abstract/ultrasound-residual-synovitis-has-an-impact-on-the-time-to-relapse-in-ra-patients-considered-in-clinical-remission-a-real-life-study-of-211-patients/>
41. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, et al. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:955-62. doi: 10.1002/art.10877
42. D'Agostino M, Conaghan P, Naredo E, et al. The OMERACT Ultrasound Task Force – advances and priorities. *J Rheumatol.* 2009;36:1829-32. doi: 10.3899/jrheum.090354
43. Iagnocco A, Naredo E, Wakefield R, et al. Responsiveness in rheumatoid arthritis. A report from OMERACT 11 ultrasound workshop. *J Rheumatol.* 2014;41:379-82. doi: 10.3899/jrheum.131084
44. Alcalde M, D'Agostino M, Bruyn G, et al. A systematic literature review of US definitions, scoring systems and validity according to the OMERACT filter for tendon lesion in RA and other inflammatory joint diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1246-60. doi: 10.1093/rheumatology/kes018
45. Gandjbakhch F, Foltz V, Mallet A, et al. Bone marrow oedema predicts structural progression in a 1-year follow-up of 85 patients with RA in remission or with low-field MRI. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2159-62. doi: 10.1136/ard.2010.149377
46. Gajoux-Viala C, Gossec L, Cantarel A, et al. [Recommandations de la Societe francaise de rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoide]. *Rev Rhum.* 2014;81:303-12 (In Franc.). doi: 10.1016/j.rhum.2014.04.009
47. 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 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: 10.14412/1995-4484-2013-637
48. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, et al. SAT0100 Abatacept biologic-free remission study in established rheumatoid arthritis patients orion study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72 Suppl 3:[A613].
49. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:53-61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305