



Интерлейкин 6: ключевая роль в патогенезе ревматоидного артрита

В основе патогенеза ревматоидного артрита лежит активация клеток иммунной системы, что приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов. Одним из ключевых цитокинов считается интерлейкин 6 (ИЛ-6). Рассмотрению роли ИЛ-6 в патогенезе ревматоидного артрита и места его ингибиторов в алгоритмах ведения больных был посвящен симпозиум, организованный при поддержке компании «Санофи». Мероприятие состоялось в рамках конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2017».



Профессор
Э. Чой

Прогресс в области биологии и медицины способствовал не только расшифровке новых звеньев и ключевых механизмов аутоиммунного воспаления, но и появлению в начале 2000-х гг. первых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Как отметил Эрнест ЧОЙ (Е. СНОУ), доктор медицины, профессор, руководитель отдела ревматологии и прикладных исследований Института инфекций и иммунитета, директор исследовательской группы по изучению артрита (Великобритания), на современном этапе для лечения пациентов с ревматоидным артритом (РА), не отвечающих на базисную противовоспалительную терапию, можно использовать

Роль ИЛ-6 в патогенезе ревматоидного артрита. Место ингибиторов ИЛ-6 в терапии заболевания

11 биологических препаратов. Среди одобренных в Европе ГИБП ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, голимумаб), блокатор костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), анти-В-клеточный препарат (ритуксимаб) и ингибиторы интерлейкина 6 (ИЛ-6) (тоцилизумаб, сарилумаб).

Профессор Э. Чой сфокусировал свое выступление на патологических эффектах ИЛ-6 в развитии РА и возможностях ингибиторов ИЛ-6.

По своему строению ИЛ-6 похож на другие цитокины. Он представляет собой малый полипептид, имеющий четыре альфа-спирали, стабилизированные внутримолекулярными дисульфидными связями. Уникальность ИЛ-6 обусловлена механизмом активации клеток. Передача сигнала через ИЛ-6 и его мембранный рецептор (mIL-6R) осуществляется с помощью субъединицы трансдукции сигнала – гликопротеина gp130. Этот способ активации известен как классический сигнальный путь¹.

Ранее полагали, что клетки, не экспрессирующие мембранный рецептор mIL-6R, не способны отвечать на ИЛ-6. Однако существует и альтернативный сигнальный каскад, в котором задействованы растворимые рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R), образующиеся при протеолитическом расщеплении mIL-6R в результате воздействия металлопротеаз или альтернативного сплайсинга. Растворимый комплекс sIL-6R/ИЛ-6 взаимодействует с молекулой gp130, представленной на многих типах клеток, и индуцирует сигнализацию. Этот уникальный механизм активации клеток известен как транс-сигнализация, или транс-сигнальный путь^{1,2}.

ИЛ-6 не случайно признан одним из основных провоспалительных цитокинов, индуктором системного воспаления. Именно его системные эффекты при РА приводят к развитию острофазового ответа, характеризующегося выработкой белков острой фазы, в частности С-реактивного белка (СРБ).

Рассматриваемый цитокин стимулирует рост гепатоцитов и продукцию гепсидина, играющего

¹ Heinrich P.C., Behrmann I., Haan S. et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation // Biochem. J. 2003. Vol. 374. Pt. 1. P. 1–20.

² Rose-John S., Scheller J., Elson G., Jones S.A. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer // J. Leukoc. Biol. 2006. Vol. 80. № 2. P. 227–236.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

важную роль в развитии анемии. Гепсидин ингибирует высвобождение железа из макрофагов, а также угнетает абсорбцию алиментарного железа в кишечнике³. Поэтому у пациентов с РА высока частота анемий, которые практически не корректируются препаратами железа.

ИЛ-6 способен влиять на метаболизм костной ткани, поскольку сигнал, переданный через уникальную систему рецептора sIL-6R, приводит к дифференцировке и активации остеокластов. Повышенная сигнализация ИЛ-6 нарушает баланс формирования костной ткани, как следствие, усиливается костная резорбция. На животных моделях показано, что у трансгенных мышей с гиперэкспрессией ИЛ-6 увеличиваются количество остеокластов и их активность, за счет чего изменяется микроархитектоника губчатой костной ткани⁴. Существует несколько способов подавления внутриклеточной сигнализации ИЛ-6. Мишенями терапии могут быть ИЛ-6 (сирукумаб), рецепторы ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) или янус-киназы (JAK) (тофацитиниб). Указанные препараты подавляют сигнальные пути ИЛ-6, однако есть принципиальное отличие ингибиторов JAK от ингибиторов ИЛ-6. Ингибиторы JAK снижают уровень ИЛ-6 в сыворотке крови, но не оказывают влияния на растворимую форму рецептора ИЛ-6, не обеспечивая полного подавления системных эффектов ИЛ-6.

Современные моноклональные антитела к человеческому рецептору ИЛ-6, одобренные для лечения РА, связываются как с мембранными, так и с растворимыми рецепторами цитокина. В результате блоки-

руются и классический, и трансигнальный пути ИЛ-6.

Доказано, что по сравнению с анти-ФНО ингибиторы ИЛ-6 эффективнее снижают концентрацию гепсидина, способствуя более значимому повышению уровня гемоглобина. Кроме того, в последнем систематическом обзоре, включившем 28 исследований, подтверждено, что терапия ингибиторами ИЛ-6 помимо повышения минеральной плотности костной ткани уменьшает локальную потерю костной ткани, чего не отмечено на фоне использования анти-ФНО⁵. Одним из ярких представителей блокаторов рецепторов ИЛ-6 считается сарилумаб.

Сарилумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывает мембранный и растворимый рецепторы ИЛ-6. Характерной чертой сарилумаба считается отсутствие комплемент-опосредованной и антителозависимой цитотоксичности⁶.

Оценке эффективности терапии сарилумабом у больных РА, у которых эффект метотрексата оказался недостаточным, было посвящено 52-недельное мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование MOBILITY⁷. Участники исследования в дополнение к метотрексату получали сарилумаб 150 мг (n=400), или сарилумаб 200 мг (n=399), или плацебо (n=398). Препарат вводился подкожно один раз в две недели.

Конечными точками исследования стали улучшение симптомов РА по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) 20, 50, 70, снижение индекса инвалидизации

(Health Assessment Questionnaire – Disability Index – HAQ-DI), рентгенологического прогрессирования по модифицированной шкале Шарпа (mTSS).

На 24-й неделе наблюдения сарилумаб (150 и 200 мг) продемонстрировал статистически значимое (p<0,0001) преимущество над плацебо по критериям ACR 20 (58 и 66 против 33%), ACR 50 (37 и 46 против 17%) и ACR 70 (20 и 25 против 7%). Оценка динамики HAQ-DI также свидетельствовала о превосходстве обеих доз сарилумаба. На фоне терапии сарилумабом отмечено статистически значимое (p<0,01) снижение показателя mTSS по сравнению с применением плацебо. В группе сарилумаба 200 мг прогрессирование РА было приостановлено.

В обновленных рекомендациях Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR) за 2016 г. указано, что в отсутствие адекватного ответа у пациентов с РА на терапию метотрексатом должна быть рассмотрена возможность добавления к базисной терапии биологического болезнь-модифицирующего антиревматического препарата (бБМАРП) или ингибитора JAK. При этом не уточняется разница между имеющимися биологическими БМАРП и таргетными синтетическими БМАРП (тсБМАРП). Однако отмечается, что бБМАРП и тсБМАРП необходимо комбинировать с обычными синтетическими БМАРП (сБМАРП).

В рекомендациях указано, что у пациентов, которые не могут принимать сБМАРП в качестве сопутствующего препарата, ингибиторы ИЛ-6 и тсБМАРП имеют преимущество перед другими

³ Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 113. № 9. P. 1251–1253.

⁴ De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A. et al. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on the growing skeletal system // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54. № 11. P. 3551–3563.

⁵ Zerbini C.A.F., Clark P., Mendez-Sanchez L. et al. Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis // Osteoporos. Int. 2017. Vol. 28. № 2. P. 429–446.

⁶ Huizinga T.W., Fleischmann R.M., Jasson M. et al. Sarilumab, a fully human monoclonal antibody against IL-6Ra in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomised SARIL-RA-MOBILITY Part A trial // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 9. P. 1626–1634.

⁷ Genovese M.C., Fleischmann R., Kivitz A.J. et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study // Arthritis Rheumatol. 2015. Vol. 67. № 6. P. 1424–1437.



бБМАРП⁸. Одним из обоснований этому служат результаты рандомизированных клинических сравнительных исследований, продемонстрировавших, что ингибиторы ИЛ-6 превосходят по эффективности ингибиторы ФНО в режиме монотерапии.

Установлено, что метотрексат подавляет Т- и В-клеточную активность. Используя его в комбинации с анти-ФНО, можно получить дополнительное биологическое подавление активности. ИЛ-6 может привести к активации Т- и В-клеток в дополнение к той роли, которую он играет в отношении нейтрофилов и макрофагов, равно как и в отношении миелоидной дендритной клетки. Поэтому при сочетании метотрексата и ингибитора ИЛ-6 наблюдается совпадение активности.

В исследованиях доказано, что ингибиторы ИЛ-6 менее зависимы от дополнительного эффекта метотрексата на иммунорегуляцию,

чем ингибиторы ФНО⁹. Ингибиторы ИЛ-6 помимо врожденного способны блокировать адаптивный иммунный ответ. Потенциальными предикторами ответа на терапию ингибиторами ИЛ-6 служат положительный ревматоидный фактор (РФ) или положительные антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

Необходимо отметить, что ингибиторы ФНО-альфа и ингибиторы ИЛ-6 влияют на разные внутриклеточные сигнальные пути цитокинов, что может приводить к различиям не только в эффектах¹⁰, но и в профиле безопасности, в том числе в отношении развития туберкулеза.

Вследствие особенностей иммунологического профиля у больных РА распространенность латентного туберкулеза среди них значительно выше, чем среди здоровых лиц.

Считается, что ингибиторы ФНО-альфа могут приводить к реактивации латентной туберкулезной

инфекции. Так, на их фоне частота развития туберкулеза значимо выше, чем на фоне ингибиторов ИЛ-6.

Подводя итоги сказанному, профессор Э. Чой сформулировал следующие выводы:

- ✓ внутриклеточные сигнальные пути ФНО и ИЛ-6 независимы и приводят к разным биологическим эффектам;
- ✓ эффективность монотерапии ингибиторами ИЛ-6 превосходит таковую ингибиторов ФНО;
- ✓ ингибиторы ИЛ-6 в отличие от ингибиторов ФНО-альфа подавляют не только врожденный, но и адаптивный иммунный ответ, за счет чего снижается потребность в метотрексате;
- ✓ ИЛ-6 – ключевое звено ответа острой фазы: на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6 нормализуется уровень СРБ, чаще отмечается повышение гемоглобина (по сравнению с терапией ингибиторами ФНО).



Профессор, д.м.н.
А.М. Ли́ла

Применение принципов Treat to Target в реальной клинической практике

Михайловича ЛИЛЫ, врио директора Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, российские ревматологи активно внедряют в практику все нововведения, касающиеся оптимизации своей основной деятельности. Проведенное скрининговое исследование показало существенное улучшение качества обследования и лечения больных РА за прошедший двухлетний период.

Докладчик подчеркнул, что для достижения наилучших отдаленных результатов терапии особенно важно выявлять заболевание на ранней стадии. В основе диагностики РА

лежит детальное изучение анамнеза заболевания, а также лабораторное и клиническое обследование, которое может быть дополнено ультразвуковым исследованием. У пациентов с недифференцированным артритом, которым не удается поставить диагноз при первичном осмотре, следует оценить факторы риска развития стойкого артрита¹¹. Это необходимо, поскольку для каждой временной стадии можно формулировать подходы и подбирать наиболее оптимальную терапию.

Диагностические критерии РА, представленные еще в 2010 г., чрезвычайно просты и успешно приме-

⁸ Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 6. P. 960–977.

⁹ O'Mahony A., Berg E.L., John M. et al. Biologic interactions between methotrexate and adalimumab are more extensive than those between methotrexate and tocilizumab: evidence from BioMAP® profilin // www.researchgate.net/publication/285710955_THU0526_Tocilizumab_is_Less_Dependent_than_Adalimumab_on_Supplementary_Effects_of_Methotrexate_for_Immunoregulation_A_BiomapR_Profilin_Study.

¹⁰ Choy E.H., Kavanaugh A.F., Jones S.A. The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA // Nat. Rev. Rheumatol. 2013. Vol. 9. № 3. P. 154–163.

¹¹ Combe B., Landewé R., Daien C.I. et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis // ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2016/12/15/annrheumdis-2016-210602.full.pdf.



Сателлитный симпозиум компании «Санофи»

яются в клинической практике¹². Помимо оценки вовлеченности суставов они предусматривают анализ серологических показателей, в частности наличие и уровень РФ и АЦЦП, которые признаны важными прогностическими факторами. Серопозитивность по РФ и АЦЦП коррелирует с агрессивным течением болезни, прогрессированием деструкции суставов, развитием экстраартикулярных проявлений. Поэтому внедрение в практику определения этих показателей имеет большое значение как для ранней диагностики РА, так и планирования долгосрочной базисной терапии заболевания.

В рекомендациях EULAR за 2016 г. в качестве препарата первой линии указан метотрексат, хотя не исключается комбинированная терапия. Необходимость использования целевых доз метотрексата обозначена и в рекомендациях Ассоциации ревматологов России (АРР) за 2016 г. При этом назначение метотрексата должно быть индивидуальным: при отсутствии риска развития нежелательных явлений (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени и др.) лечение метотрексатом следует начинать с дозы 10–15 мг/нед с быстрым ее наращиванием до 25–30 мг/нед в за-

висимости от эффективности и переносимости препарата.

В то же время проведенное исследование с участием 132 ревматологов из 14 европейских стран продемонстрировало, что согласие с рекомендациями EULAR не означает безусловного следования им на практике, даже после проведенного обучения¹³, что требует оптимизации образовательных программ для врачей-ревматологов.

«Российские ревматологи более тропны к выполнению существующих рекомендаций. Мы с вами назначаем высокие дозы метотрексата, при необходимости используем более агрессивные терапевтические схемы и не часто наблюдаем побочные эффекты, поэтому это не является проблемой для клинической практики», – уточнил докладчик.

Согласно последним рекомендациям EULAR при недостаточной эффективности базисных средств необходимо назначить препарат второй линии. Это могут быть ингибиторы ФНО-альфа, абатацепт, ингибиторы ИЛ-6, анти-В-клеточная терапия, ингибиторы янус-киназы.

Согласно рекомендациям АРР за 2016 г. стратегия ведения пациентов с неудовлетворительным ответом на ингибиторы ФНО-альфа предусматривает как назначение

другого препарата из этой группы, так и переход на ГИБП с другим механизмом действия, в частности на ингибиторы ИЛ-6.

Каков портрет пациента, которому может быть назначен ингибитор ИЛ-6?

По словам профессора А.М. Лилы, это пациенты с ранним РА, высокой клинической и лабораторной активностью заболевания (с высокими уровнями СРБ, РФ, АЦЦП), анемическим синдромом, а также с непереносимостью метотрексата¹⁴. Ингибитор ИЛ-6 может назначаться пациентам с внесуставными проявлениями РА (лихорадка, быстрая потеря мышечной массы и др.), высоким риском развития амилоидоза.

При правильном подборе терапии ингибитор ИЛ-6 будет способствовать быстрому снижению клинико-лабораторной активности РА и индукции клинической ремиссии.

Потенциальными претендентами на применение ингибиторов ИЛ-6 являются пациенты, длительно получающие глюкокортикостероиды в средних или высоких дозах, что позволяет избежать стероидозависимости^{15,16}.

В заключение А.М. Лиля напомнил о необходимости обследования всех пациентов с РА на туберкулез перед назначением ГИБП.

Эффективность генно-инженерной биологической терапии. Данные регистра пациентов с ревматоидным артритом Центра терапии генно-инженерными биологическими препаратами Санкт-Петербурга

Согласно рекомендациям Ассоциации ревматологов России, Европейской антиревматической лиги и Американской коллегии ревматологов после постановки диагноза РА как можно раньше должно быть назначено лечение

бБМАРП. Как отметила к.м.н. Рузана Рамиловна САМИГУЛЛИНА, заведующая Центром терапии генно-инженерными биологическими препаратами клиники им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета



К.м.н.
Р.Р. Самигуллина

¹² Aletaha D., Neogi T., Silman A.J. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 9. P. 1580–1588.

¹³ Gvozdenović E., Allaart C.F., van der Heijde D. et al. When rheumatologists report that they agree with a guideline, does this mean that they practise the guideline in clinical practice? Results of the International Recommendation Implementation Study (IRIS) // RMD Open. 2016. Vol. 2. № 1. ID e000221.

¹⁴ Kim G.W., Lee N.R., Pi R.H. et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: past, present, and future // Arch. Pharm. Res. 2015. Vol. 38. № 5. P. 575–584.

¹⁵ Symmons D.P., Gabriel S.E. Epidemiology of CVD in rheumatic disease, with a focus on RA and SLE // Nat. Rev. Rheumatol. 2011. Vol. 7. № 7. P. 399–408.

¹⁶ Насонов Е.Л. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17 // Современная ревматология. 2013. № 3. С. 5–14.



им. И.И. Мечникова (Центр терапии ГИБП), золотым стандартом базисной противовоспалительной терапии является метотрексат. Однако при его применении должно осуществляться быстрое наращивание дозы. Это позволит ускорить снижение активности заболевания.

Если доза метотрексата превышает 15 мг, правильным решением будет использовать препарат не в форме таблеток, а в форме инъекций для подкожного введения. Сегодня для подкожного введения применяют метотрексат в дозах 10 и 50 мг/мл. Более высокая концентрация и подкожное введение препарата позволяют снизить объем вводимого вещества, сделать процедуру более удобной и менее болезненной, избежать развития нежелательных реакций, наблюдающихся при его пероральном приеме.

В отсутствие эффекта от терапии метотрексатом в схему лечения следует добавить один из биологических препаратов. Пул последних достаточно большой. По данным регистра Центра терапии ГИБП, в 2017 г. 1316 пациентов с ревматическими заболеваниями получали антицитокиновую терапию, 857 из них – большие РА. Анализ приема ГИБП пациентами с РА показал, что 73 из них использовали инфликсимаб, 512 – ритуксимаб, 35 – этанерцепт, 29 – адалимумаб, 59 – цертолизумаб пэгол, трое – голимумаб, 61 – абатацепт, 52 – тоцилизумаб, 33 – синтетический таргетный препарат тофацитиниб.

Эффективность проводимой терапии оценивалась каждые три месяца с помощью DAS-28 (Disease Activity Score 28), SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index).

Анализ динамики активности заболевания по DAS-28 у пациентов с РА, получавших разные препараты из

группы ингибиторов ФНО-альфа в Центре терапии ГИБП, продемонстрировал сопоставимую эффективность всех ингибиторов ФНО-альфа, независимо от формы выпуска и частоты введения. Аналогичные данные получены при оценке качества жизни по индексу HAQ.

Однако в 25–30% случаев отмечается первичная или вторичная неэффективность биологической терапии¹⁷. Первичная неэффективность, проявляющаяся отсутствием или недостаточным ответом на терапию, при использовании ингибиторов ФНО-альфа наблюдалась в 30–40% случаев. К возможным ее причинам можно отнести повышенную циркуляцию цитокинов других групп, снижение роли ФНО-альфа как пускового механизма при хроническом аутоиммунном процессе, переключение с Т-клеточного звена иммунитета на В-клеточный на ранних стадиях заболевания.

Под вторичной неэффективностью понимают ускользание ранее достигнутого ответа на фоне лечения ГИБП. Одна из причин вторичной неэффективности ингибиторов ФНО-альфа – образование нейтрализующих антител на вводимый ГИБП. Это приводит к снижению терапевтической концентрации препаратов.

По данным регистров иммуногенности различных ГИБП, более высокая частота обнаружения нейтрализующих антител наблюдалась у инфликсимаба. Это подтверждает и метаанализ 68 исследований: самая высокая частота образования антител к ингибиторам ФНО-альфа при лечении аутоиммунных заболеваний в группе инфликсимаба (25,3%), самая низкая – в группе этанерцепта (1,2%)¹⁸.

Согласно рекомендациям EULAR за 2016 г. при неэффективности предшествующей биологической тера-

пии можно переходить на терапию другим ингибитором ФНО-альфа или препаратом с иным механизмом действия. В исследовании, проведенном J. Falcao и соавт. (2016), установлено, что лучшее удержание эффекта на терапии вторым ГИБП получено при назначении тоцилизумаба – ингибитора рецептора ИЛ-6, препарата с другим механизмом действия¹⁹.

В подтверждение этих данных Р.Р. Самигуллина представила данные Центра терапии ГИБП. В анализ вошли 46 больных РА, 20 из которых использовали ингибиторы ИЛ-6 в качестве терапии первой линии после применения синтетических базисных противовоспалительных препаратов, 17 – в качестве второй и третьей линии, а также девять детей, перешедших во взрослую группу.

У всех пациентов отмечена хорошая эффективность ингибиторов ИЛ-6 в отношении снижения активности РА. При этом у пациентов, принимавших указанные препараты в качестве первой и второй линии, динамика снижения активности РА была сопоставимой, что свидетельствует о высокой эффективности такой терапии вне зависимости от эффективности предшествующей терапии.

Эффект лечения сохранялся в течение двух лет применения препарата. Аналогичные результаты получены в отношении значений HAQ. Все пациенты отмечали улучшение качества жизни. На данный момент влияние заболевания на качество жизни оценивается ими как низкое.

Подводя итог сказанному, Р.Р. Самигуллина отметила, что использование ингибитора рецептора ИЛ-6 как блокатора ключевого звена патогенеза РА эффективно как в первой линии терапии, так и во второй линии. Кроме того, такое лечение характеризуется стойкостью эффекта. ☺

¹⁷ Tak P.P. A personalized medicine approach to biologic treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary treatment algorithm // *Rheumatology (Oxford)*. 2012. Vol. 51. № 4. P. 600–609.

¹⁸ Thomas S.S., Borazan N., Barroso N. et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis // *BioDrugs*. 2015. Vol. 29. № 4. P. 241–258.

¹⁹ Falcao J., Valim V., Tittton D. et al. Switching from anti-TNF to non anti-TNF therapy yield better survival in rheumatoid arthritis (RA): Results from Brazilian Register of Biological Agents in Rheumatic Diseases – Biobadabrasil // [dx.doi.org/10.1136/annrhumdis-2016-eular.4484](https://doi.org/10.1136/annrhumdis-2016-eular.4484).

Ревматология