

Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он?

Гордеев А.В.¹, Олюнин Ю.А.¹, Галушко Е.А.¹, Зоткин Е.Г.¹, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Широкое внедрение в клиническую практику современных подходов к лечению ревматоидного артрита (РА), рациональное использование традиционных и таргетных противоревматических препаратов позволяют эффективно подавлять воспалительную активность, сдерживать прогрессирование болезни и улучшать качество жизни больных. Вместе с тем у части пациентов даже после повторной смены таргетных препаратов не удается добиться целевого уровня активности РА. Серьезные затруднения, возникающие при ведении таких пациентов, поставили вопрос о выделении особого варианта болезни – труднолечимого (difficult to treat, D2T) РА. Наличие разнообразных вариантов D2T РА и необходимость использования персонализированного подхода к терапии обосновывают создание специальных рекомендаций по ведению данной категории больных. Первым шагом к подготовке данных рекомендаций стало определение понятия D2T РА, недавно представленное рабочей группой EULAR. Оно предусматривает соответствие пациента трем критериям: 1) недостаточная эффективность проводимой терапии; 2) наличие активного симптоматического заболевания; 3) клиническое восприятие.

Ключевые слова: труднолечимый ревматоидный артрит; ремиссия; низкая активность; рефрактерность; патогенез.

Контакты: Андрей Викторович Гордеев; avg1305@yandex.ru

Для ссылки: Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА и др. Труднолечимый ревматоидный артрит. Какой он? Современная ревматология. 2021;15(5):7–11. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11

Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it?

Gordeev A.V.¹, Olyunin Yu.A.¹, Galushko E.A.¹, Zotkin E.G.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The widespread introduction into clinical practice of modern approaches to the treatment of rheumatoid arthritis (RA), the rational use of traditional and targeted antirheumatic drugs can effectively suppress inflammatory activity, restrain the progression of the disease and improve the quality of life of patients. At the same time, in some patients, even after the repeated change of targeted drugs, it is not possible to achieve the target level of RA activity. Serious difficulties arising in the management of such patients raised the question of identifying a special variant of the disease – difficult-to-treat (D2T) RA. The presence of various variants of D2T RA and the need to use a personalized approach to therapy justify the creation of special recommendations for the management of this category of patients. The first step in preparing these recommendations was the definition of D2T RA recently presented by the EULAR working group. It includes three criteria: 1) insufficient effectiveness of the therapy; 2) the presence of an active symptomatic disease; 3) clinical perception.

Key words: difficult-to-treat rheumatoid arthritis; remission; low activity; refractoriness; pathogenesis.

Contact: Andrey Viktorovich Gordeev; avg1305@yandex.ru

For reference: Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis. What is it? Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(5):7–11. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-7-11

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся постепенно нарастающей деструкцией суставов и поражением внутренних органов. Распространенность РА, по разным данным, варьируется от 0,1% в сельских районах Африки до 5% среди индейцев, принадлежащих к народностям пима, чиппева и черноногих [1]. В развитых странах она колеблется от 0,5 до 1% [2]. Заболеваемость РА в России за 2015–2016 гг. составила 27,2 случая на 100 тыс. населения [3].

Широкое внедрение в клиническую практику современных подходов к лечению РА, рациональное использование традиционных и таргетных противоревматических пре-

паратов позволяют эффективно подавлять воспалительную активность, сдерживать прогрессирование болезни и улучшать качество жизни больных. Действующие рекомендации ориентируют врачей на достижение ремиссии или низкой активности РА и указывают на необходимость коррекции медикаментозной терапии в тех случаях, когда не удается достигнуть цели терапии [4]. К сожалению, у части пациентов даже смена таргетных препаратов не позволяет добиться целевого уровня активности.

Серьезные затруднения, возникающие при ведении таких пациентов, обуславливают необходимость выделения особого варианта болезни – труднолечимого (difficult to treat,

D2T) РА [5]. Для обозначения этой формы заболевания нередко используется термин «рефрактерный РА». Однако под рефрактерностью обычно понимают неэффективность лекарственных препаратов, имеющих хорошую биодоступность при приеме/введении максимально возможной дозы, позволяющей достичь желаемого эффекта, тогда как затруднения, возникающие при лечении РА, отнюдь не ограничиваются этой причиной. В ряде случаев выбору адекватной терапии препятствуют ее плохая переносимость, а также высокий риск развития неблагоприятных реакций, связанный с наличием коморбидных заболеваний. Кроме того, результат лечения во многом зависит от комплаентности больных, их готовности точно выполнять врачебные рекомендации. Рефрактерность к лечению обуславливает только часть неблагоприятных исходов, с которыми приходится сталкиваться при ведении больных РА. Она может быть зафиксирована в тех случаях, когда больной в течение достаточного времени в адекватных дозах получал современные препараты, направленные на подавление активного воспалительного процесса. Понятие «рефрактерность» подразумевает сохранение активного воспаления на фоне применения синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). При этом необходимость постоянного применения умеренных или высоких доз глюкокортикоидов (ГК) также следует расценивать как признак рефрактерности к лечению.

В настоящее время эффективность медикаментозной терапии РА определяется ее способностью обеспечивать достижение ремиссии или низкой активности, которые оцениваются с помощью суммарных индексов [6]. Итоговые значения этих индексов далеко не всегда сочетаются с наличием объективных признаков воспаления, таких как припухлость суставов, повышение уровня СРБ или СОЭ. На результат оценки суммарных индексов активности РА большое влияние оказывают значения параметров, оцениваемых как самим больным, так и при его участии [7], которые у некоторых пациентов даже при достаточном подавлении воспаления могут отражать наличие существенного дискомфорта, обусловленного действием невоспалительных механизмов.

R.J.O. Ferreira и соавт. [8] проанализировали состояние 309 больных РА с целью диагностики ремиссии с использованием критериев ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology): число припухших суставов (ЧПС) ≤ 1 , число болезненных суставов (ЧБС) ≤ 1 , уровень СРБ ≤ 1 мг/дл, общая оценка активности заболевания врачом (ООВ) ≤ 1 см, общая оценка больным состояния здоровья (ООБ) ≤ 1 см. Также ими было выделено состояние, близкое к ремиссии (СБР), при котором ей соответствовали все показатели, кроме ООБ. По данным исследования, ремиссии достигли лишь 9,4% больных РА, а СБР — 37,2%. Повышенное значение ООБ было связано с утомляемостью, болью, тревогой и функциональными нарушениями. Авторы пришли к выводу, что повышение суммарных индексов, обусловленное такими причинами, не может служить основанием для коррекции иммуносупрессивной терапии. В связи с этим было предложено выделять два самостоятельных компонента, определяющих статус больного, которые следует учитывать по отдельности при решении вопроса о коррекции терапии, —

это воспалительная активность РА и дискомфорт, связанный с заболеванием.

По данным P. Studenic и соавт. [9], более чем в половине случаев (52%) больные РА соответствовали 3 из 4 критериев ремиссии, при этом значение ООБ у 61% пациентов не подходило под определение ремиссии. У 67% больных, имевших ООБ > 1 см, ООБ не превышала 1 см, а 25% из них соответствовали ремиссии по SDAI (Simplified Disease Activity Index). Эти данные позволяют выделить два основных варианта рефрактерности к терапии: рефрактерность, связанную с персистирующей воспалительной активностью (ВРФ) и рефрактерность, обусловленную невоспалительными механизмами (НВРФ), которые в ряде случаев могут сочетаться друг с другом. Однако с практической точки зрения их важно разграничивать, поскольку ВРФ диктует необходимость коррекции противовоспалительной терапии, а НВРФ требует иного подхода к лечению.

Общепринятые суммарные индексы, которые широко используются в клинической практике, дают стандартную комплексную характеристику уровня активности, но не позволяют уточнить, с чем конкретно связано его повышение в том или ином случае [10]. Также с их помощью не представляется возможным разграничить две указанные выше формы рефрактерности к лечению. Поэтому для характеристики статуса больного целесообразно использовать не только итоговые, но и исходные значения индексов. Y.C. Lee и соавт. [11], обследовав 169 больных РА, выделили три варианта патологических изменений. При первом варианте наблюдались низкие значения объективных показателей воспалительной активности, боли, утомляемости и психоэмоционального дистресса. При втором варианте низкие значения показателей воспалительной активности сочетались с высоким уровнем боли, утомляемости и психоэмоционального дистресса, тогда как при третьем варианте все указанные параметры имели высокие значения.

Сочетание низкой активности воспалительного процесса с высокими значениями параметров, оцениваемых пациентом, может быть причиной необоснованной смены лекарственных препаратов. Так, у части больных с клинической симптоматикой артрита при УЗИ суставов не обнаружено признаков воспаления, что подтверждает отсутствие веских оснований для усиления противовоспалительной терапии [12]. ЧПС, концентрация СРБ и развитие эрозивных изменений суставов считаются основными предикторами прогрессирования РА и его неблагоприятного исхода [13]. По-видимому, эти параметры могут быть использованы для разграничения ВРФ и НВРФ.

ВРФ может быть обусловлена особенностями патогенеза РА. Известно, что ГИБП, направленные на подавление различных цитокинов, участвующих в развитии заболевания, не всегда обладают сходными эффектами, в том числе в однородных по клиническому проявлениям группах больных. Это позволяет предположить, что РА представляет собой не единую нозологию, а синдром, при котором сходные клинические проявления могут иметь разные механизмы патогенеза [14]. Отличия могут быть связаны с генетическими особенностями, участием в развитии болезни многообразных факторов внешней среды (например, инфекции, курение), локализацией ключевых процессов, индуцирующих хроническое воспаление (например, полость рта, легкие, желудочно-кишечный тракт).

Считается, что возникновение хронического воспалительного процесса, характерного для РА, обусловлено наследственной предрасположенностью, которая может быть реализована при воздействии определенных факторов окружающей среды, индуцирующих активацию врожденного и приобретенного иммунитета, что, в свою очередь, приводит к развитию хронического аутоиммунного воспаления.

Генетические параметры определяют не только предрасположенность к заболеванию, но и в значительной мере тяжесть течения и скорость прогрессирования РА. Наиболее значимые для РА аллели относятся ко II классу главного комплекса гистосовместимости (HLA). Общий эпитоп, связанный с риском развития РА, обнаружен в третьем гипервариабельном регионе DR β -цепи. К числу основных факторов риска относятся DRB*0401, DRB*0404, DRB*0101 и DRB*1402. Более 90% больных РА являются носителями как минимум одного из этих вариантов [15].

Однако на сегодняшний день данные, подтверждающие наличие генетических факторов, предрасполагающих к развитию ВРФ у больных РА, отсутствуют. Не исключено, что геномные исследования позволят идентифицировать генотипический признак, ответственный за формирование данного варианта болезни. В то же время следует учесть, что ВРФ может развиваться постепенно.

Результаты, полученные при лечении больных ранним РА, показывают, что хороший эффект, достигнутый в начале терапии, со временем нередко утрачивается [16]. В некоторых случаях этот феномен связан с формированием антител к препарату. Однако они встречаются лишь у части пациентов. По-видимому, ВРФ может быть опосредована эпигенетическими нарушениями, накапливающимися при хроническом артрите. Такие эпигенетические факторы, как метилирование ДНК, изменения микроРНК и длинной некодирующей РНК, могут возникать до лечения или развиваться под влиянием процессов старения и проводимой терапии, способствуя формированию ВРФ [17].

Не исключено, что при РА эпигенетические изменения обуславливают модификацию патогенетических механизмов. Так, метилирование ДНК существенно различалось у пациентов с ранней и поздней стадиями РА, а также у ответивших и не ответивших на терапию [18]. Эти данные не только демонстрируют роль метилирования при РА, но и отчасти объясняют гетерогенность течения болезни и существующие различия в эффективности терапии. Особенности метилирования ДНК, которые выявляются на разных стадиях и при разных субтипах РА, позволяют говорить об участии эпигенетических изменений в формировании варианта заболевания, резистентного к лечению.

При РА также были обнаружены изменения экспрессии микроРНК и длинной некодирующей РНК, которые служат эпигенетическими регуляторами экспрессии генов и состояния клеток [19]. Лекарственные препараты и факторы окружающей среды, включая курение, могут способствовать возникновению эпигенетических изменений, обуславливающих резистентность к терапии. Считается, что между эпигенетическими изменениями и воспалительным процессом существует двусторонняя связь. При этом воспаление индуцирует эпигенетические изменения, которые, в свою очередь, могут модифицировать иммунный ответ, и наоборот [20].

Эпигенетические нарушения, по-видимому, способны опосредовать действие негенетических факторов риска и

участвовать в поддержании хронического течения воспалительного процесса. Вероятно, нарушение метилирования ДНК отчасти объясняет генетический риск, связанный с HLA, так как оно является одним из факторов, влияющих на экспрессию генов [21]. Хотя эпигенетические факторы могут поддерживать хронизацию воспаления, их роль в формировании ВРФ пока четко не определена.

Возникновению эпигенетических изменений при РА также могут способствовать соматические мутации, затрагивающие компоненты врожденного и приобретенного иммунного ответа, участвующие в патогенезе РА. В частности, описаны соматические мутации CD8⁺ Т-клеток при раннем РА [22]. Эпигенетические и соматические мутации могут через курение влиять на формирование ВРФ. У курильщиков уровень метилирования ДНК может опосредовать влияние курения на rs6933349-генотип, приводя к образованию антител к цитруллинированным белкам [23].

Также следует учитывать, что у больных РА курение может индуцировать рефрактерность к лечению за счет невоспалительных механизмов. На это указывает существование независимой связи между курением и хронической болью [24]. Наличие у больных РА клинической симптоматики, непосредственно не связанной с хроническим воспалением, может быть обусловлено и рядом других факторов. Так, развитию НВРФ могут способствовать особенности восприятия боли, которые различаются у мужчин и женщин [25]. В частности, рефрактерный РА, не отличающийся по суставному счету, уровню СРБ и характеру рентгенологических изменений от соответствующих показателей у больных, находящихся в ремиссии, чаще встречается у молодых женщин [26].

Стойкая боль, которая отмечается у таких пациентов, не устраняется мощными противовоспалительными средствами и может быть связана с центральной сенситизацией, развивающейся при позднем назначении адекватной терапии [27]. Поэтому такая задержка может вызвать возникновение НВРФ. При проведении мультимодальной магнитно-резонансной томографии у больных РА было показано, что выраженные воспалительные изменения ассоциируются с увеличением количества связей между специфическими зонами головного мозга, а наличие таких связей является предиктором развития утомляемости, боли и когнитивной дисфункции [28].

В ряде случаев целевого уровня активности не удается достигнуть у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Стойкие артралгии у таких пациентов могут быть связаны с сопутствующим остеоартритом, а наличие депрессии отрицательно влияет на результат лечения РА [29]. К числу наиболее значимых для больных РА коморбидных заболеваний относятся кардиоваскулярная патология и остеопороз [30]. Сопутствующая патология, с одной стороны, может быть препятствием для назначения адекватной терапии, а с другой — существенно влиять на результат определения активности РА [31]. Результат лечения во многом зависит и от психологического статуса пациента. По данным В.В. Рыбаковой и соавт. [32], одним из важных факторов, определяющих недостаточную эффективность терапии, является низкий уровень жизнестойкости пациентов, неумение адекватно адаптироваться к стрессовой ситуации.

Наличие разнообразных вариантов D2T РА и необходимость использования персонализированного подхода к ле-

Л Е К Ц И Я / L E C T U R E

чению подчеркивают актуальность создания специальных рекомендаций по ведению данной категории больных. Первым шагом к разработке таких рекомендаций стало *определение понятия D2T РА*, недавно представленное рабочей группой EULAR [33]. Оно предусматривает соответствие пациента трем критериям: недостаточная эффективность проводимой терапии; наличие активного симптоматического заболевания и клиническое восприятие.

Первый критерий включает в себя неэффективность как минимум двух ГИБП или таргетных сБПВП (тсБПВП) с разными механизмами действия (если доступ к лечению не ограничивается социально-экономическими факторами) у пациента, который ранее без достаточного эффекта получал традиционные сБПВП. Если традиционные сБПВП противопоказаны, то неэффективность как минимум двух ГИБП или тсБПВП с разным механизмом действия является достаточным условием.

Второй критерий предусматривает наличие как минимум одного из следующих признаков: а) как минимум умеренная активность заболевания в соответствии с одним из валидированных суммарных индексов, включающих суставной счет (например, DAS28-СОЭ >3,2 или Clinical Disease Activity Index, CDAI >10); б) параметры (в том числе острофазовые показатели и данные инструментальных методов визуализации) и/или симптомы, указывающие на активность заболевания (связанную или не связанную с суставами); в) отсутствие возможности снизить дозу ГК (<7,5 мг/сут в пересчете на преднизолон); г) быстрое рентгенологическое прогрессирование (изменение счета по методу Шарпа в модификации D. van der Heijde не менее чем на 5 единиц в год) с признаками активности заболевания или без них; д) хорошо контролируемое заболевание в соответствии с указанными выше параметрами, но сохранение симптомов РА, ухудшающих качество жизни.

Третий критерий предполагает, что врач и/или больной должны считать, что коррекция клинических и/или лабораторно-инструментальных проявлений болезни является

проблематичной. РА может расцениваться как D2T при наличии всех трех указанных критериев.

В настоящее время основой ведения больных РА является стандартизированный алгоритм, изложенный в международных и национальных рекомендациях по лечению данного заболевания и предусматривающий раннее назначение противоревматических препаратов с последующей регулярной коррекцией проводимой терапии в зависимости от полученных результатов. В большинстве случаев такая схема дает возможность эффективно контролировать воспалительную активность и сдерживать прогрессирование деструктивных изменений. Вместе с тем у ряда больных ее применение не позволяет поддерживать ремиссию или низкую активность РА.

Недостаточная эффективность терапии может быть вызвана разными факторами: индивидуальными особенностями течения заболевания, обуславливающими развитие резистентного к проводимой терапии воспалительного процесса, эпигенетическими изменениями, способными модифицировать течение хронического воспаления, воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, в частности курения, а также психологическими особенностями пациента. В целом, по нашему мнению, подобная ситуация может быть связана с рядом «особенностей»: ошибками лечения и мониторинга РА; индивидуальными свойствами организма; личностными характеристиками пациента и собственно ревматоидным воспалением.

Уже сегодня среди возможных субтипов D2T РА выделяют истинную, фармакокинетическую и ложноположительную рефрактерность. Каждому ее виду присущи свои специфические механизмы развития [34].

Таким образом, выделение особой формы заболевания — труднолечимого РА — и разработка общепринятых критериев, позволяющих идентифицировать таких пациентов, являются необходимыми условиями для дальнейшего изучения проблемы D2T РА и создания рекомендаций по ведению таких пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Gabriel SE, Crowson CS. Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. UpToDate April 2019. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis>.
- Saraux A, Guedes C, Allain J, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Brittany, France. Societe de Rhumatologie de l'Ouest. *J Rheumatol*. 1999 Dec;26(12):2622-7.
- Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015-2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):15-21. [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. The incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation for 2015-2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):15-21. (In Russ.)].
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(5):557-71. [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: russian and international recommendations. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(5):557-71. (In Russ.)].
- Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344
- Олюнин ЮА. Оценка боли при ревматоидном артрите. *Практическая значимость. Современная ревматология*. 2019;13(1):121-8. [Olyunin YuA. Assessment of pain in rheumatoid arthritis. Practical significance. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):121-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-121-128
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лила АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-71. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: problems of remission and resistance to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(3):263-71. (In Russ.)].
- Ferreira RJO, Duarte C, Ndosi M, et al. Suppressing Inflammation in Rheumatoid Arthritis: Does Patient Global Assessment Blur the Target? A Practice-Based Call for a Paradigm Change. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Mar;70(3):369-78. doi: 10.1002/acr.23284
- Studenic P, Smolen JS, Aletaha D. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of patient global assessment in Boolean and index-based definitions. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1702-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201519
- Лила АМ, Олюнин ЮА, Гордеев АВ. Оценка статуса больных ревматоидным артритом. *Современные тенденции. Современная ревматология*. 2020;14(2):7-13. [Lila AM, Olyunin YuA, Gordeev AV. Assessing the status of patients with rheumatoid arthritis: modern tendencies.

- Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):7-13. (In Russ.]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-7-13
11. Lee YC, Frits ML, Iannaccone CK, et al. Subgrouping of patients with rheumatoid arthritis based on pain, fatigue, inflammation, and psychosocial factors. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Aug;66(8):2006-14. doi: 10.1002/art.38682.
 12. Emery P, Horton S, Dumitru RB, et al. Pragmatic randomised controlled trial of very early etanercept and MTX versus MTX with delayed etanercept in RA: the VEDERA trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Apr;79(4):464-71. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216539.
 13. Albrecht K, Zink A. Poor prognostic factors guiding treatment decisions in rheumatoid arthritis patients: a review of data from randomized clinical trials and cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 23;19(1):68. doi: 10.1186/s13075-017-1266-4.
 14. Firestein GS. The disease formerly known as rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):114. doi: 10.1186/ar4593.
 15. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 1992 Nov 15;117(10):801-6. doi: 10.7326/0003-4819-117-10-801.
 16. Emery P, Kvien TK, Combe B, et al. Combination etanercept and methotrexate provides better disease control in very early (≤ 4 months) versus early rheumatoid arthritis (>4 months and <2 years): post hoc analyses from the COMET study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):989-92. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201066.
 17. Nemptsova MV, Zaletaev DV, Bure IV, et al. Epigenetic Changes in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Front Genet*. 2019 Jun 14;10:570. doi: 10.3389/fgene.2019.00570.
 18. Nair N, Plant D, Verstappen SM, et al; MATURA investigators. Differential DNA methylation correlates with response to methotrexate in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jun 1;59(6):1364-71. doi: 10.1093/rheumatology/kez411.
 19. Alivernini S, Kurowska-Stolarska M, Tolusso B, et al. MicroRNA-155 influences B-cell function through PU.1 in rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2016 Sep 27;7:12970. doi: 10.1038/ncomms12970.
 20. Nakano K, Boyle DL, Firestein GS. Regulation of DNA methylation in rheumatoid arthritis synoviocytes. *J Immunol*. 2013 Feb 1;190(3):1297-303. doi: 10.4049/jimmunol.1202572.
 21. Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol*. 2013 Feb;31(2):142-7. doi: 10.1038/nbt.2487.
 22. Savola P, Kelkka T, Rajala HL, et al. Somatic mutations in clonally expanded cytotoxic T lymphocytes in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2017 Jun 21;8:15869. doi: 10.1038/ncomms15869.
 23. Meng W, Zhu Z, Jiang X, et al. DNA methylation mediates genotype and smoking interaction in the development of anti-citrullinated peptide antibody-positive rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 29;19(1):71. doi: 10.1186/s13075-017-1276-2.
 24. Bendayan R, Cooper R, Muthuri SG. Lifetime cigarette smoking and chronic widespread and regional pain in later adulthood: evidence from the 1946 British birth cohort study. *BMJ Open*. 2018 Aug 29;8(8):e021896. doi: 10.1136/bmjopen-2018-021896.
 25. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. *Genet Med*. 2005 Sep;2(3):137-45. doi: 10.1016/s1550-8579(05)80042-7.
 26. Becede M, Alasti F, Gessl I, et al. Risk profiling for a refractory course of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Oct;49(2):211-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.02.004.
 27. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*. 2016 Dec 3;338:114-29. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.006.
 28. Schrepf A, Kaplan CM, Ichesco E, et al. A multi-modal MRI study of the central response to inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2018 Jun 8;9(1):2243. doi: 10.1038/s41467-018-04648-0.
 29. Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ и др. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):439-48. [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Vel'tishchev DYU, et al. Factors affecting the effectiveness of therapy in patients with rheumatoid arthritis: the role of comorbid mental and somatic pathology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):439-48. (In Russ.)].
 30. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):62-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223.
 31. Лила АМ, Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА. Мультиморбидность в ревматологии. От комплексной оценки болезни — к оценке комплекса болезней. *Современная ревматология*. 2019;13(3):4-9. [Lila AM, Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA. Multimorbidity in rheumatology. From comprehensive assessment of disease to evaluation of a set of diseases. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):4-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-3-4-9
 32. Рыбакова ВВ, Олюнин ЮА, Лихачева ЭВ, Насонов ЕЛ. Показатели активности ревматоидного артрита. Связь с психологическим статусом пациента. *Современная ревматология*. 2020;14(2):27-34. [Rybakova VV, Olyunin YuA, Likhacheva EV, Nasonov EL. Indicators of rheumatoid arthritis disease activity. An association with a patient's psychological status. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):27-34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-27-34
 33. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PM, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344.
 34. Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:966-9. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212862

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.08.2021/25.09.2021/28.09.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation had not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гордеев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>
Олюнин Ю.А. <https://orcid.org/0000-0002-8665-7980>
Галушко Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-2776-4276>
Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>
Лила А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>