

Системные проявления ревматоидного артрита

Д.В. Бестаев¹, Д.Е. Каратеев², Е.Л. Насонов^{1,2}

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, ²Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Давид Владимирович Бестаев davidbestaev@rambler.ru

Contact: David Vladimirovich Bestaev davidbestaev@rambler.ru

Поступила 21.11.12

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом, а также поражением внутренних органов [1]. РА встречается у 0,5–2% взрослого населения и является гетерогенным по активности болезни, степени костной деструкции и развитию внесуставных (системных) проявлений (ВП) болезни [2].

В основе патогенеза РА лежат два тесно взаимосвязанных процесса: антиген-специфическая активация CD4+ Т-лимфоцитов по Th1-типу, характеризующаяся синтезом интерлейкина (ИЛ) 2, интерферона γ (ИФ γ) и ИЛ17, а также возникновение дисбаланса между гиперпродукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с преобладанием синтеза первых над вторыми [3]. При РА в синовиальной мембране значительно увеличивается количество активированных В- и Т-лимфоцитов, тучных клеток, макрофагов, обеспечивающих персистирующее течение хронического воспаления [4].

Продолжительность жизни пациента с РА меньше, чем в популяции, на 10–15 лет [5]. Более половины больных теряют трудоспособность уже в первые 5–7 лет болезни. Через 20 лет от начала РА доля инвалидов увеличивается до 60–90% [6, 7].

Неконтролируемая активность РА может сопровождаться развитием ВП, которые являются факторами риска летальности, в первую очередь кардиоваскулярной, и тяжелых инфекционных осложнений [8, 9]. Именно при наличии ВП РА имеют место быстрое прогрессирование эрозивно-деструктивного процесса и более тяжелое течение болезни.

По мнению ряда авторов, в патогенезе ВП РА большое значение имеют васкулит и связанные с ним микроциркуляторные нарушения, а также повреждение тканей сенсibilизированными лимфоцитами и иммунными комплексами [10]. Отложение иммунных комплексов в стенке сосуда приводит к повреждению эндотелия, что в свою очередь усиливает адгезию и агрегацию форменных элементов крови, а также влияет на ее вязкость [11].

Представление о РА как об общепатологическом иммуновоспалительном процессе, затрагивающем все органы и системы больного человека, стало формироваться со второй

половины прошлого века, когда в 1950 г. группа американских ученых впервые представила ревматоидный васкулит как специфическое проявление (или, в интерпретации авторов, осложнение) РА [12].

В фундаментальном руководстве по ревматологии 1955 г. под редакцией W.S.C. Soreman [13] еще отсутствует выделение или систематизированное описание ВП РА, однако уже отмечается, что болезнь может сопровождаться «конституциональными» симптомами, среди которых, наряду со слабостью, утомляемостью, снижением аппетита и массы тела больного, истончением и атрофией кожи, анемией, потливостью кистей и стоп, указано их онемение, покраснение тенара и гипотенара, очень редкое (в отличие от ревматической лихорадки) поражение сердца, серозных оболочек легких, очаговая инфильтрация в области мышц и нервных стволов, а также относительно частые глазные симптомы (конъюнктивит, эписклерит), подкожные узлы. Спустя два десятилетия, в 1976 г., E.G.L. Bywaters [14] впервые сообщил об ишемических изменениях дистальных сосудов при РА, сопровождавшихся развитием гангрены пальцев в сочетании с тяжелой полиорганной патологией.

Первая попытка систематизировать ВП РА и показать их гетерогенность была предпринята Р.А. Васон в 1989 г. [15]. Автор предложил классификацию экстраартикулярных симптомов в зависимости от факторов, лежащих в основе их развития, и высказал точку зрения о существовании патогенетических различий в механизмах развития «собственно ревматоидных» системных проявлений (таких как серозит и ревматоидные узлы) и васкулита (табл. 1).

Различные подходы в классификации ВП РА использовали и другие исследователи. Так, E.D. Harris [16] приводит несистематизированный обширный список системных проявлений, называя их «осложнениями», и ставит в один ряд ревматоидные узлы, органический васкулит, кожные язвы, периферическую нейропатию, амилоидоз почек, токсическую лекарственную нефропатию, кардиальные осложнения, гематологические нарушения, суставные фистулы, инфекцию и т. п..

При проведении эпидемиологических исследований J.E. Fonseca и соавт. [17] в качестве ВП РА учитывали любой из следую-

щих клинически определяемых признаков: подкожные узлы; легочный фиброз, подтвержденный рентгенологическими данными и исследованиями легочной функции; эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки выпотного перикардита и/или рентгенологическая картина экссудативного плеврита; синдром Фелти; кожный васкулит (гистологически доказанный лейкоцитокластический васкулит); некомпрессионная периферическая нейропатия, подтвержденная электромиографически; синдром Шегрена, подтвержденный положительным тестом Ширмера и вовлечением слонных желез, а также доказанный данными биопсии губы и/или сцинтиграфией. Включалось также наличие доказанного амилоидоза и глазной патологии, не связанной с сухим синдромом. В этих работах были получены убедительные данные, свидетельствующие о более «доброкачественном» течении РА у жителей Средиземноморья по сравнению с Северо-Европейским регионом: если частота внесуставных проявлений у португальцев, греков и испанцев составляла 18; 20,4 и 17,5% соответственно, то у жителей Великобритании она достигала 41,3%.

Выделение вариантов РА с ВП и без таковых может иметь значение и для оценки тяжести заболевания.

В ряде исследований [18–24] было продемонстрировано негативное влияние ВП на показатели летальности больных РА. Интересно в связи с этим упомянуть, что еще в работе английских ревматологов 1953 г. [25] указывалось, что смертность больных РА превышает популяционную, причем на ее уровень влияет тяжесть заболевания. Однако другие исследователи [26] не отметили такого влияния. Различия в полученных результатах могли быть обусловлены разными методическими подходами [18]. Например, одни авторы изучали частоту развития и влияние ВП РА на его исходы на госпитальных больных, другие – в общей популяции пациентов. Одни рассматривали только вновь развившиеся и выявленные симптомы, другие учитывали кумулятивную частоту и характер всех ВП болезни на примере длительно прослеженных групп больных [19–26].

Существенную роль также играл тот факт, что в круг ВП разные авторы нередко включали разные синдромы.

Группа шведских ученых из университета г. Мальме во главе с С. Turesson [24] подчеркивает необходимость использования единых, заранее установленных критериев при анализе частоты развития и роли этих проявлений в течении и исходах болезни. В 1999 г. этими исследователями были представлены критерии («Мальме-критерии»), включающие 17 ВП РА и их дефиниции. По мнению авто-

ров, первые 8 критериев следует расценивать как серьезные (severe) ВП, констатация которых позволяет очертить группы больных РА с особенно неблагоприятным жизненным прогнозом (табл. 2).

Предложенная концепция впоследствии была подтверждена С. Turesson и соавт. [27], продемонстрировавшими ассоциацию между наличием серьезных ВП и повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии у больных РА.

Однако «Мальме-критерии» до сих пор не получили официального признания даже в рамках европейской ревматологии.

До сих пор сохраняются разногласия в определении характера ВП РА. Так, L. Carmona и соавт. включают в их число изменения, которые с патогенетических позиций скорее можно отнести к осложнениям: например, подвывих атлантаксиального сустава, вторичный амилоидоз, синдром карпального канала и пр.

В недавнем руководстве, посвященном диагностическим и терапевтическим аспектам ревматологии (2005), J. Cush и соавт. [28] демонстрируют несколько иной подход к выделению и обозначению ВП РА. К ним причисляются так называемые конституциональные симптомы и лабораторные признаки, являющиеся неспецифическим сопровождением многих хронических воспалительных заболеваний; остеопороз, формирующийся в основном под воздействием общих механизмов воспаления, в первую очередь – провоспалительных цитокинов, а также под влиянием длительной терапии глюкокортикоидами. Синдром Шегрена фигурирует не как единый очерченный симптомокомплекс, а «расчленен» между глазной и гастроинтестинальной локализациями. Васкулит, без какой-либо конкретной характеристики, также отнесен к двум рубрикам – кожным и желудочно-кишечным проявлениям РА.

Таким образом, подходы исследователей к констатации наличия ВП и их дефинициям различаются.

Представление о РА как об общем иммунопатологическом (в те годы – как об инфекционно-аллергическом) заболевании нашло свое отражение в рабочей клинической классификации РА, или «инфектартрита» – в соответствии с отечественной терминологией середины прошлого века, разработанной А.И. Нестеровым и Я.А. Сигидиным [29]. Авторы, наряду с суставными и комбинированными, выделяли суставно-висцеральные формы инфектартрита. Среди последних фигурировали суставно-сердечная (миокардиодистрофия, порок сердца, миокардит, аортит, перикардит), суставно-почечная (нефрит

Таблица 1 Классификация внесуставных проявлений РА по Р.А. Васон

Механизм развития	Проявления РА
I. Собственно «системная ревматоидная болезнь»	Серозит Васкулит Гранулема (ревматоидный узел)
II. Хроническая иммунная стимуляция	Анемия Лимфаденопатия (Синдром Фелти?)
III. Ассоциированные с РА синдромы (могут встречаться при других заболеваниях соединительной ткани или быть самостоятельными)	Сухой синдром Фиброзирующий альвеолит
IV. Осложнения РА	Амилоидоз
V. Осложнения, вызванные лекарствами	

Таблица 2 «Мальме-критерии» экстраартикулярных проявлений РА

1. Перикардит	А. Клиническое подтверждение и ЭхоКГ-признаки экссудата в перикарде. Б. При отсутствии ЭхоКГ – клинические критерии: типичные перикардальные боли, периферические отеки, диспноэ/ортопноэ, асцит, нарушение сердечной функции (число сердечных сокращений >140 в 1 мин, мерцание/трепетание предсердий, атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени, желудочковая тахикардия). Объективные критерии, сопоставимые с перикардитом. Физикальное обследование, данные катетеризации сердца и гистологические признаки. Исключены другие возможные причины – туберкулез и прочие инфекции, метастазы, первичные опухоли, послеоперационное состояние и другие травмы
2. Плеврит	Клинические признаки и рентгенологически подтвержденный экссудат при исключении других возможных причин – туберкулеза и прочих инфекций, метастазов и первичных опухолей, послеоперационного состояния и других травм
3. Синдром Фелти	Спленомегалия (выявленная клинически или при УЗИ) и нейтропения (<1,8 • 10 ⁹ /мл) в двух анализах – при исключении других причин (побочное действие лекарств или инфекции)
4. «Большой» васкулит кожи	Подтвержденный биопсией или клиническим заключением дерматолога
5. Нейропатия	Клиническое врачебное заключение и электромиографические признаки полинейропатии/монойропатии
6. Склерит, эписклерит, васкулит сосудов сетчатки	Клинически диагностированные офтальмологом
7. Гломерулонефрит	Клинически подтвержденный нефрологом и данными биопсии почки
8. Васкулит других органов	Клинически диагностированный соответствующими специалистами и подтвержденный данными биопсии
9. Амилоидоз	Клинически выявленный и подтвержденный биопсией пораженных органов
10. Сухой кератоконъюнктивит	Клинические признаки; положительные пробы с бенгальской розой или тест Ширмера <5 мм/мин
11. Ксеростомия	Клинические признаки; измененные сиалометрия, сиалография или скинтиграфия слюнных желез либо лимфоидная инфильтрация последних, выявленная на биопсии
12. Вторичный синдром Шегрена	Два из трех критериев: сухой кератоконъюнктивит, ксеростомия, серологические признаки: РФ, антинуклеарные антитела, антитела к Ro (SS-A), La (SS-B) или гипергаммаглобулинемия
13. Легочный фиброз	Клинические признаки и сниженная жизненная емкость легких или снижение диффузионной способности легких на 15% от нормы
14. Обусловленная облитерирующим бронхоиолитом пневмония	Клинически диагностированная пульмонологом
15. Цервикальная миелопатия	Клинически выявленная и рентгенологически подтвержденная повышенная атлантоаксиальная подвижность
16. Подкожные ревматоидные узлы	Клинически выявленные
17. Ревматоидные узлы иной локализации	Подтвержденные данными биопсии

или амилоидоз почек), суставно-легочная (пневмонит, хроническая пневмония, плеврит), суставно-нервная (поражение центральной, вегетативной и периферической нервной системы) формы инфектартрита. В рамках суставно-висцеральных форм находили также «септический» инфектарtrit, синдром Фелти и болезнь Стилла. В примечании к данной классификации указывалось, что при «септическом» инфектартрите в процесс нередко вовлекаются лимфатические узлы (лимфаденопатия), селезенка и печень.

В монографии М.Г. Астапенко и Э.Г. Пихлака «Болезни суставов» (1966) [30] в разделе, касающемся инфектартрита, имеется специальная глава – «Внесуставные поражения». В ней достаточно подробно описываются самые разнообразные изменения, которые наблюдаются у больных практически во всех органах и системах, начиная от кожи и мышц и заканчивая нервной и эндокринной системами.

В этом перечне без четкого разграничения представлены общетрофические симптомы, неспецифические функциональные нарушения (например, бледность кожных покровов, трофические изменения ногтей, миокардиодистрофия, изменения функции печени, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, щитовидной железы, надпочечников и др.), неспецифические воспалительные проявления (например, лимфаденопатия, серозиты, миозиты и др.), а также «собственно ревматоидные» симптомы и синдромы

(ревматоидные узлы, ревматоидный васкулит, ревматоидное легкое, амилоидоз и поражение глаз вплоть до склеромализации).

Концепция РА как системного соединительнотканного заболевания получила дальнейшее, значительное развитие в работах В.А. Насоновой, З.С. Алекберовой, Р.М. Балабановой. По инициативе и под руководством В.А. Насоновой в 80-е годы XX в. проходило комплексное изучение клинко-иммунологических особенностей ревматоидного васкулита. Выделение клинически очевидных признаков ревматоидного васкулита: ишемической полинейропатии, дигитального артериита, ревматоидных узелков – преследовало цель привлечь внимание клиницистов к этим формам РА, доказать роль иммунологических нарушений в их развитии [31].

В.А. Насонова первой подняла вопрос о причинах частой артериальной гипертензии (АГ) у больных РА. На основании ряда исследований было выявлено, что АГ при РА ассоциируется с клиническими проявлениями васкулита и высокой активностью функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [31].

В ноябре 2007 г. на пленуме правления Ассоциации ревматологов России была принята новая отечественная классификация РА [32]. По сравнению с предыдущей рабочей классификацией РА список ВП РА сократился за счет исключения таких неспецифических симптомов, как лихорадка, лимфаденопатия, амиотрофия, миалгии, анемия и др.

Таблица 3 Внесуставные проявления и осложнения РА (русская классификация)

Внесуставные (системные) проявления РА	Осложнения
1. Ревматоидные узлы	1. Вторичный системный амилоидоз
2. Кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит)	2. Вторичный артроз
3. Нейропатия (моноеврит, полинейропатия)	3. Остеопороз (системный)
4. Плеврит (сухой, выпотной), Перикардит (сухой, выпотной)	4. Асептический остеонекроз
5. Сухой синдром	5. Туннельные синдромы (синдром карпального канала, сдавление локтевого, большеберцового нервов)
6. Поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки)	6. Подвывих в атлантаксиальном суставе, в том числе миелопатией, нестабильностью шейного отдела позвоночника
	7. Атеросклероз

Следует заметить, что в этом списке отсутствуют синдромы ревматоидного поражения легких и почек, так или иначе представленные в большинстве зарубежных классификаций. Вторичный амилоидоз, туннельные синдромы и патология атлантаксиального сустава отнесены в рубрику «осложнения», хотя в других классификациях они рассматриваются в рамках ВП РА, и т. д. (табл. 3).

Вероятно, исследования, посвященные изучению механизмов развития ВП РА, могут позволить более четко определить характер таких нарушений.

А.Е. Voskuyl и соавт. [33] на группе из 81 больного РА с недавно возникшими внесуставными клиническими симптомами, которые обычно связывают с наличием ревматоидного васкулита, получили гистологическое подтверждение такой связи.

Турецкие ученые Н. Genc, О. Valaban и соавт. [34] в своих исследованиях отмечают, что бедренную мононейропатию у больных РА следует расценивать как ВП, основой патогенеза которого является ревматоидный васкулит.

Хорватский ученый Д. Верглес [35] относит к ВП РА васкулит, перикардит, легочный фиброз, ревматоидные узлы, эписклерит, множественный моноеврит и считает, что серопозитивность по ревматоидному фактору коррелирует с развитием этих проявлений.

По данным S.K. Kim, самыми частыми ВП у больных РА в Южной Корее были васкулит и легочный фиброз, при этом частота их развития коррелировала с длительностью болезни, курением и наличием повышенных

уровней антител к циклическому цитруллинированному пептиду [36].

Связь курения с активностью по DAS28 и наличием ВП у больных РА была продемонстрирована В.М. Nyhäll-Wahlin и соавт. [37]. Неоспоримую связь курения с развитием ревматоидного васкулита и других ВП отмечают в своей работе S.A. Albano и соавт. [38].

Интересное сообщение опубликовано N. Hirohashi и T. Sakai из Университета Токусима, Япония. Они наблюдали большую РА в возрасте 51 года, которой проводилось оперативное лечение по поводу сдавления нерва на уровне L_v «каким-то» образованием. При гистологическом исследовании удаленная масса оказалась типичным ревматоидным узлом. Авторы расценивают данную клиническую ситуацию как ВП РА [39].

В. Bharadwaj и N. Haroon [40] из индийского медицинского колледжа отмечают, что РА у пациентов с ВП имеет тенденцию к более тяжелому течению. В обследованной когорте преимущественно регистрировались интерстициальная болезнь легких и кожный васкулит, которые ассоциировались с высокой летальностью.

Внесуставные проявления РА имеют огромное значение в формировании облика заболевания, во многом определяют его тяжесть и прогноз. Их, наряду с суставным поражением, необходимо рассматривать как важную мишень для терапевтического воздействия с использованием биологических препаратов, применение которых ознаменовало собой внедрение концепции молекулярной медицины в ревматологию и стало наиболее радикальным шагом в лечении РА за последние 10 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;714 с.
2. Сигидин Я.А. Механизмы лечебного действия традиционных базисных препаратов. Лекции цикла повышения квалификации врачей. М.: Изд-во АРР, 2009;21–7.
3. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;296–300.
4. McInnes I., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7:429–42.
5. Горячев Д.В., Эрдес Ш.Ф. Стоимость ревматоидного артрита и экономическая целесообразность терапии. *Науч-практич ревматол* 2001;5:58–65.
6. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита – современные рекомендации. *Врач* 2007;1:38–41.
7. Насонов Е.Л. Новые аспекты фармакотерапии ревматоидного артрита – блокада ко-стимуляции Т-лимфоцитов. *Рус мед журн* 2009;3:2–7.
8. Насонов Е.Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? *Рус мед журн* 2002;22:1009–14.
9. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;96–7.
10. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Современные проблемы диагностики и лечения ревматоидного полиартрита. *Терапевт* 2010;11:18–27.
11. Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит с системными проявлениями (клиника, лечение, прогноз): Автореф. дис. ...

- д-ра мед. наук. М., 1990.
12. Sokoloff L., Wilens S.L., Bunim J.J., McEwen C. Diagnostic value of histologic lesions of striated muscle in rheumatoid arthritis. *Amer J Med Sci* 1950;219:174.
 13. Textbook of the Rheumatic Diseases. Ed. by W.S. C. Copeman. 1955;165–215.
 14. Bywaters E.G.L. Vasculitis in rheumatoid arthritis. In: Monarticular forms of RA. Ed. by T.E.W. Felkamp. Leyden, 1976;82–5.
 15. Bacon P.A.. Extra-articular rheumatoid arthritis. In: Arthritis and allied conditions. 11th ed. Ed. by D.J. McCarty, 1989;1967–98.
 16. Harris E.D. Extra-articular complications of rheumatoid arthritis. In: Textbook of Rheumatology. 4th ed. Ed. W. Kelley et al. 1993;895–900.
 17. Fonseca J.E., Canhao H., Costa Dias F. et al. Severity of rheumatoid arthritis in Portuguese patients. *Arthr Rheum* 2000;43:470–1.
 18. Ali-Gomba A., Adebajo A., Silmon A. A methodological problems in comparing the severity of rheumatoid arthritis between populations. *Br J Rheumatol* 1995;34:781–4.
 19. Gordon D.A., Stein J.L., Broder I. The extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. A systematic analysis of 127 cases. *Am J Med* 1973;54:445–52.
 20. Erhardt C.C., Mumford P.A., Venables P.J.W., Maini R.S. Factors predicting the prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989;48:7–13.
 21. Hara K.S., Ballard D.J., Ilstrup D.M. et al. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine* 1990;69:81–91.
 22. Foster A.C., Forstot S.L., Wilson L.A. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. *Ophthalmology* 1984;91:1253–63.
 23. Scott D.G.I., Bacon P.A., Tribe C.R. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)* 1991;60:288–97.
 24. Turesson C., Jacobsson L., Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis; prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:668–74.
 25. Cobb S., Anderson F., Bauer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1953;249:553–6.
 26. Voskuyl A.E., Zwinderman A.Z., Westedtetal M.L. The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1996;39:266–71.
 27. Turesson C., McClelland R.L., Christianson T.J.H., Matteson E.L. Severe extra-articular disease manifestations are associated with increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):70–5.
 28. Cush J.J., Kavanaugh A., Stein C.M. *Rheumatology. Diagnosis and Therapeutics*. 2nd ed. Lippincot: Williams and Wilkins, 2005;326–8.
 29. Нестеров А.И., Сигидин Я.А. Новая классификация и номенклатура инфектартрита. *Вопр ревматизма* 1964;2:8–14.
 30. Астапенко М.Г., Пихлак Э.Г. *Болезни суставов*. М.: Медицина, 1966;99–116.
 31. Сигидин Я.А., Балабанова Р.М. Ретроспектива и ренессанс ревматоидного артрита. *Науч-практич ревматол* 2009;2:9–14.
 32. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А. К вопросу о классификации ревматоидного артрита. *Науч-практич ревматол* 2008; 1:5–16.
 33. Voskuyl A.E., Hazes J.M., Zwinderman A.H. et al. Diagnostic strategy for the assessment of rheumatoid vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(5):407–13.
 34. Genc H., Balaban O., Karagoz A., Erdem H.R. Femoral neuropathy in a patient with rheumatoid arthritis. *Yonsei Med J* 2007;48:891–3.
 35. Vergles D., Culo I.M., Durasevic Z. et al. Vasculitis in rheumatoid arthritis – case report. *Reumatizam* 2006;53:25–8.
 36. Kim S.K., Park S.H., Shin I.H., Choe J.Y. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody, smoking, alcohol consumption, and disease duration as risk factors for extraarticular manifestations in Korean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 2008;35:995–1001.
 37. Nyhäll-Wahlin B.M., Petersson I.F., Nilsson J.A. et al. High disease activity disability burden and smoking predict severe extra-articular manifestations in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:416–20.
 38. Albano S.A., Santana-Sahagun E., Weisman M.H. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis. *Semin Arthr Rheum* 2001;31:146–59.
 39. Hirohashi N., Sakai T., Saiyo K. et al. Lumbar radiculopathy caused by extradural rheumatoid nodules. Case report. *J Neurosurg Spine* 2007;7:352–6.
 40. Bharadwaj A., Haroon N. Interstitial lung disease and neuropathy as predominant extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Med Sci Monit* 2005;11:CR498–502.