

Внесуставные проявления ревматоидного артрита

Муравьев Ю.В.

ФГБУ «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 115522

Контакты: Юрий Владимирович Муравьев;
muravyu@mail.ru

Contact:
Yuri Muravyev;
muravyu@mail.ru

Поступила 29.01.18



Ю.В. Муравьев – профессор, руководитель лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Исторический анализ проблемы внесуставных проявлений ревматоидного артрита.
2. Перечень внесуставных проявлений в зависимости от органа поражения.
3. Клинико-диагностический анализ внесуставных проявлений.
4. Возможность терапии.

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению жизни больных. Для постановки диагноза в настоящее время рекомендуется применение классификационных критериев РА (ACR/EULAR, 2010), согласно которым при клиническом исследовании необходимо выявить хотя бы один припухший сустав, т. е. наличие артрита; очевидно, поэтому проблема внесуставных проявлений РА остается в тени.

Ключевые слова: внесуставные проявления; ревматоидный артрит; ревматоидный фактор; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Для ссылки: Муравьев Ю.В. Внесуставные проявления ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):356-362.

EXTRA-ARTICULAR MANIFESTATIONS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Muravyev Yu.V.

Rheumatoid arthritis (RA) is an immune inflammatory (autoimmune) rheumatic disease of unknown etiology, which is characterized by chronic erosive arthritis and systemic damage to the viscera, and leads to early disability and reduced survival in patients. For its diagnosis, it is currently recommended to use the 2010 ACR/EULAR classification criteria for RA, which should be applied in clinical trials to identify at least one swollen joint, i.e. the presence of arthritis; therefore, the problem of extra-articular manifestations of RA is apparent to stay in the background.

Keywords: extra-articular manifestations; rheumatoid arthritis; rheumatoid factor; anti-cyclic citrullinated peptide antibodies.

For reference: Muravyev YuV. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(3):356-362 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2018-356-362

Исторический анализ проблемы внесуставных проявлений ревматоидного артрита

Хорошо известно, что ревматоидный артрит (РА) – это гетерогенная болезнь со склонностью к прогрессированию, однако до настоящего времени не существует ни ее точного определения, ни патогномоничных диагностических тестов. Поэтому диагноз РА по-прежнему основывается на наборах клинических и лабораторных показателей в виде регулярно меняющихся классификационных

критериев. Очевидно, в связи с тем что РА считается преимущественно суставным заболеванием, его внесуставным проявлениям (ВП) уделяется мало внимания. Академик АМН СССР Е.М. Тареев в своих наблюдениях еще в середине прошлого века отмечал: «...патологические изменения при этом заболевании не ограничиваются суставами, а охватывают самые разнообразные системы организма, особенно при заболевании лиц молодого возраста или подростков» [1]. Более того, Е.М. Тареев считал, что «изучение этого забо-

левания, несомненно, задерживалось необоснованным узким взглядом на болезнь как на местное заболевание суставов» [2]. В дальнейшем ВП при РА (тогда – инфектартрите) была посвящена целая глава в монографии М.Г. Астапенко и Э.Г. Пихлака [3]. В начале XXI в. к ВП стали относить ряд системных признаков РА, их перечень представлен в табл. 1 [4].

Два года спустя на заседании пленума Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (АРР) принята классификация РА, согласно которой внесуставные (системные) проявления – это [5]:

- 1) ревматоидные узелки;
- 2) кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит);
- 3) васкулит других органов;
- 4) нейропатия (мононеврит, полинейропатия);
- 5) плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной);
- 6) синдром Шегрена;
- 7) поражение глаз (склерит, эписклерит, васкулит сетчатки).

В недавно опубликованных «Российских клинических рекомендациях. Ревматология» перечислены следующие ВП у больных РА [6]:

- ревматоидные узелки;
- кожный васкулит (язвенно-некротический васкулит, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит, ливедо-ангиит);
- васкулит других органов;
- невропатия (мононеврит, полиневропатия);
- плеврит (сухой, выпотной), перикардит (сухой, выпотной);
- синдром Шегрена;
- поражение глаз (склерит, эписклерит).
- интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ).

Таким образом, все посвященные РА основные клинические рекомендации, опубликованные в России за последние 12 лет, содержат раздел о ВП, хотя и не однородный.

Перечень внесуставных проявлений в зависимости от органа поражения

Исследования зарубежных ученых показали, что почти у 50% больных РА развиваются какие-либо ВП, увеличивая показатель смертности [7] и подтверждая важность их диагностики и лечения. В табл. 2 представлены наблюдавшиеся зарубежными авторами ВП при РА [8].

ВП при РА классифицируют также по их встречаемости (табл. 3) [9, 10].

Следует отметить, что представленное разделение ВП (см. табл. 2, 3) по тяжести и встречаемости вызвало многочисленные дебаты и показало отсутствие консенсуса среди зарубежных коллег относительно того, что же следует считать ВП и как к ним относиться [7–12]. Зато по этому вопросу есть решение пленума АРР [5], о котором почему-то до сих пор (прошло целое десятилетие после его публикации!) не знают зарубежные коллеги [9]. По мнению отечественных специалистов, ВП при РА имеют огромное значение в формировании облика заболевания, во многом определяя его тяжесть и прогноз, однако они с удивлением обращают внимание на то, что в списке ВП, утвержденном

на заседании Пленума АРР 30 сентября 2007 г., опубликованном в первом номере журнала «Научно-практическая ревматология» за 2008 г. и являющемся в настоящее время основой для формулировки диагноза РА во всех россий-

Таблица 1 ВП при РА по областям поражения

Область поражения	ВП
Конституциональные симптомы	Генерализованная слабость, недомогание, похудание вплоть до кахексии, субфебрильная лихорадка
Сердечно-сосудистая система	Перикардит, васкулит, гранулематозное поражение клапанов сердца, раннее развитие атеросклероза
Легкие	Плеврит, интерстициальное заболевание легких, облитерирующий бронхоиолит, ревматоидные узелки в легких
Кожа	Ревматоидные узелки, утолщение и гипотрофия кожи, дигитальный артериит, редко – с развитием гангрены пальцев, микроинфаркты в области ногтевого ложа, сетчатое ливедо
Нервная система	Компрессионная нейропатия, симметричная сенсорно-моторная нейропатия, множественный мононеврит, шейный миелит
Мышцы	Генерализованная амиотрофия
Глаза	Сухой кератоконъюнктивит, эписклерит, склерит, склеромалиция, периферическая язвенная кератопатия
Системы крови	Анемия, тромбоцитоз, нейтропения
Почки	Амилоидоз, васкулит, нефрит

Таблица 2 ВП при РА по данным зарубежных авторов

Пораженные органы	Нетяжелые ВП	Тяжелые ВП
Кожа	Узелки, феномен Рейно	Точечные кровоизлияния, геморрагическая сыпь, язвы, гангрена
Легкие	Облитерирующий бронхоиолит, пневмония	Плеврит, ИЗЛ
Сердце	Поражение клапанов, миокардит, аритмии	Перикардит, васкулит
Нервная система	Не идентифицированы	Моно/полиневрит, васкулит ЦНС
Глаза	Вторичный синдром Шегрена	Эписклерит или склерит, васкулит сетчатки
Система крови	Не идентифицированы	СФ
Почки	« «	Гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, отложения амилоида

Примечание. ЦНС – центральная нервная система, СФ – синдром Фелти.

Таблица 3 Распределение ВП при РА по встречаемости

Распространенные ВП	Менее распространенные ВП
Ревматоидные узелки	ИЗЛ
Увеличение лимфатических узлов	Васкулит (кожный и системный)
Спленомегалия	Серозит (плеврит, перикардит)
Остеопороз	Периферическая нейропатия
Синдром запястного канала	Склерит и эписклерит
Синдром Шегрена	СФ
	Вторичный амилоидоз
	Гломерулонефрит

ских медицинских учреждениях, отсутствуют синдромы ревматоидного поражения легких и почек, так или иначе представленные в большинстве зарубежных классификаций [5, 10, 13].

ВП РА также являются серьезной проблемой для лечения из-за комплексного характера поражения и диагностических трудностей, поскольку индуцированные лекарственными препаратами неблагоприятные реакции (НР) и симптомы, обусловленные инфекциями, часто имеют сходную картину. В большинстве случаев преждевременная смерть от ВП связана с сердечно-сосудистыми осложнениями, заболеванием легких и злокачественными новообразованиями [14]. Частота ВП не зависит от пола и возраста больных. В целом такие больные имеют высокий уровень ревматоидного фактора (РФ) [15], антиядерных антител [13], многие из них являются курильщиками [16]. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) также связаны с более выраженным поражением суставов и тяжелыми ВП [17, 18]. Генетически с ВП связаны HLA-DR B1*04 [18]. В ряде наблюдательных исследований показано, что РА становится в настоящее время менее тяжелым, вероятно, по причине более раннего применения эффективных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [19], чего нельзя сказать о ВП, которые остаются серьезной проблемой как для врачей, так и для больных [20].

Клинико-диагностический анализ внесуставных проявлений

Ревматоидные узелки — основное кожное проявление при РА, наблюдаемое у 30% больных с ВП. Обычно они обнаруживаются на разгибательной поверхности предплечий, а также в других областях, подвергающихся давлению. Узелки не специфичны для РА, но полезны для диагноза и прогноза. Они коррелируют с серопозитивностью по РФ и АЦЦП, активностью и рентгенологическим прогрессированием болезни. Полагают, что их формирование может быть обусловлено васкулитом мелких сосудов, который может также проявляться мелкими геморагиями, околоногтевыми инфарктами, гангреной пальцев и болезненными язвами [21]. Следует отметить, что феномен Рейно возникает спустя длительный период после начала РА и ассоциируется с более тяжелым его течением [22]. При РА нередко встречается также ладонная эритема. Она представляет собой лейкоцитокластический васкулит в виде пальпируемой пурпуры, проходящей в большинстве случаев спонтанно у леченых больных РА. Частота системного ревматоидного васкулита значительно уменьшилась с 1990 г. в результате широкого и раннего применения метотрексата, но смертность остается высокой.

Лимфатические узлы часто увеличены при РА, но редко пальпируются. Обычно увеличены лимфатические узлы в области внутреннего надмыщелка плечевой кости, особенно при выраженном артрите кистей.

Вовлечение в патологический процесс легких при РА представляет многообразную клиническую картину: плеврит (при РА часто слабо выражен и трудно клинически диагностируем, встречается почти у 5–10% больных) [23], ИЗЛ, ревматоидные узлы в легких [24]. Экссудативный перикардит и ИЗЛ, как и другие ВП, чаще наблюдаются у пожилых, причем клинически значимые ИЗЛ выявляются у 7,7–12% больных РА [25]. Основные типы ИЗЛ при

РА представлены обычной интерстициальной пневмонией (ОИП) и неспецифической интерстициальной пневмонией (НИП), подтверждающимися как гистологически, так и рентгенологически [26]. Считается, что ОИП при РА связана с худшим прогнозом, нежели НИП. Она ассоциируется с более тяжелым течением РА и снижением выживаемости [27]. Совместное наблюдение ревматологом, пульмонологом и рентгенологом повышает эффективность лечения таких больных [28–30]. Такой важный признак, как ревматоидные узелки в легких, обычно бессимптомный, обнаруживающийся на рентгенограмме исключительно у серопозитивных больных РА, может вызвать дифференциально-диагностические затруднения, требующие проведения гистологического исследования для исключения злокачественного новообразования. Компьютерная томография высокого разрешения — лучший инструмент для ранней диагностики легочных ВП [31]. Накапливаются доказательства того, что РА независимо от традиционных факторов риска приводит к повышению частоты сердечно-сосудистых заболеваний, и прежде всего атеросклероза, инфаркта миокарда, перикардита, аритмий и пороков сердца [32]. Перикардит является наиболее распространенным ВП со стороны сердечно-сосудистой системы, обычно возникает при серопозитивном РА [33]. Он может даже быть первым проявлением РА [34]. Большинство сердечных проявлений бессимптомны и редко требуют лечения. При симптоматических заболеваниях перикарда глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) вызывают быстрое улучшение [35]. Имеются указания, что статины, благодаря своему плейоторопному действию на воспалительные и иммунные медиаторы, могут не только улучшать течение РА, но и уменьшать кардиологические и сосудистые ВП [36]. Эпидемиологические исследования обнаружили, что сердечно-сосудистая смертность высока у больных ранним и развернутым РА и неожиданно выше у женщин, традиционно имеющих низкий риск сердечно-сосудистой смертности [33, 37]. Образование ревматоидных узелков на митральных и аортальных клапанах иногда ведет к возникновению пороков сердца. Наиболее частое глазное проявление РА — сухой кератоконъюнктивит, поражающий не менее 10% больных [14]. Ревматоидный васкулит также может сопровождаться развитием тяжелого болезненного склерита, приводящего к склеромалиции. Нередко встречается при РА и развитие неврологических нарушений. Рано наблюдается компрессия срединного нерва, поэтому у каждого больного с синдромом карпального канала следует исключить развитие РА [38]. Вовлечение других нервов (заднего большеберцового в предплюсневом канале и локтевого) наблюдается реже. Высокая воспалительная активность может обуславливать развитие множественного мононеврита или полинейропатии [39]. Подвывих на уровне I и II шейных позвонков может наблюдаться у трети больных длительно текущим РА, но обычно остается бессимптомным [40]. Еще одним редким, но серьезным ВП является обусловленная шейной нестабильностью миелопатия, которая может быть фатальной. Воспалительный процесс, индуцируя остеокласты, вызывает резорбцию костей, что приводит к возникновению остеопороза [41]. Спонтанные разрывы сухожилий и связок наиболее распространены в области запястий и кистей. Теносиновиты часто приводят к нестабильности и подвывихам суставов.

Таблица 4 Лекарственные препараты, применяемые для лечения ВП у больных РА

Орган поражения	ВП	Лечение	Источники
Кожа	Подкожные узелки, кожный васкулит,	ГК изолированно или в сочетании с метотрексатом/азатиоприном, иФНО α , ритуксимабом	[67–71]
	Феномен Рейно		[72]
Легкие	Ревматоидные узелки, ИЗЛ, фиброз легких, плеврит	ГК и циклофосфан; ритуксимаб	[73]
Сердце	Перикардит, миокардит или эндокардит	Перикардиоцентез, ГК	[73, 74]
Нервная система	Множественный мононеврит, полинейропатия, васкулит ЦНС	ГК и циклофосфан; ритуксимаб, иФНО α	[75, 76]
Глаза	Склерит, эписклерит, васкулит сетчатки	Локально ГК, циклоспорин, ритуксимаб, иФНО α	[77–79]
Система крови	СФ	Метотрексат, ритуксимаб, спленэктомия	[80, 81]
Почки	Гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, вторичный амилоидоз	ГК и циклофосфан, хлорбутин, тоцилизумаб, иФНО α	[82, 83]

Вовлечение почек относительно редко при РА, причём это ВП может быть следствием назначения лекарственных препаратов (НПВП и БПВП) [42]. Длительное течение болезни и недостаточный ответ на лечение являются факторами риска этого ВП. Мезангиальный гломерулонефрит – морфологически подтвержденный (биопсия почки) признак вовлечения почек у 60% больных РА с гематурией и/или протеинурией [43]. У больных РА с вовлечением почек часто развивается вторичный амилоидоз. СФ может быть одной из причин гематологических нарушений при РА [44], его дифференцируют с синдромом больших гранулярных лимфоцитов и клональным лимфоцитозом [45, 46]. СФ представляет собой сочетание РА и таких ВП, как лейкопения (нейтропения) и спленомегалия. Об этом сочетании впервые сообщил в 1924 г. американский врач Augustus Roi Felty, описавший пятерых больных с артритом, спленомегалией и лейкопенией [47]. Спустя 8 лет больному с аналогичной клинической картиной была проведена спленэктомия и впервые поставлен диагноз СФ [48]. В дальнейшем большинство авторов стали считать СФ вариантом тяжелого РА, развивающимся после длительного течения заболевания менее чем у 1% больных и характеризующимся рецидивами локальной и системной инфекции, которая является основной причиной смертности при этой патологии [49–54]. Обычно это больные 55–65-летнего возраста, преимущественно (60–70%) женщины, со средней длительностью артрита 10–15 лет до возникновения нейтропении и спленомегалии. Полная триада не является абсолютным требованием, но стойкая лейкопения и нейтропения с абсолютным числом нейтрофилов $<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ обязательны для того, чтобы обсуждать диагноз СФ [52]. В действительности нейтропения является наиболее распространенным и важным признаком СФ, в отличие от спленомегалии, которая не всегда возникает одновременно с нейтропенией [55]. Лейкопенией считают количество лейкоцитов $<3 \cdot 10^9/\text{л}$ с абсолютным количеством нейтрофилов $<2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ [56], но наибольшее число инфекций наблюдалось, когда количество нейтрофилов не превышало $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ [52]. Описаны случаи СФ без вовлечения суставов [57–59]. У отдельных больных суставы вовлекались спустя 9 мес – 10 лет после возникновения нейтропении.

Обращает на себя внимание выраженная деструкция суставов при минимальных проявлениях или отсутствии синовита. Так, из 100 больных СФ, наблюдавшихся в клинике Мейо в течение 5 лет, 35 не потребовалось лечение из-за отсутствия симптомов артрита [52, 54, 55]. СФ может быть бессимптомным, но обычно проявляется локальной или системной инфекцией, чаще кожной или легочной [19]. Нарастание частоты инфекций – наиболее важное следствие нейтропении [56, 60, 61], приводящее к увеличению смертности [62]. Большое значение имеет своевременная диагностика СФ, поскольку рецидивы бактериальной инфекции можно эффективно контролировать, а отсутствие активного артрита может отвлечь внимание клиницистов от нейтропении.

Возможность терапии

В настоящее время опубликованы единичные работы, подтверждающие мнение о том, что число и выраженность тяжелых ВП при РА могут уменьшаться в результате назначения БПВП и ГИБП [9, 63]. Препаратами выбора являются ГК и циклофосфамид, однако в настоящее время накапливаются данные об эффективности ритуксимаба [20, 64, 65]. В то же время имеются указания, что лечение ГИБП, в частности ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α), может даже несколько увеличить риск развития тяжелых ВП [66]. Лекарственные препараты, применяемые для лечения ВП у больных РА, представлены в табл. 4.

Таким образом, можно сделать вывод, что ВП при РА имеют огромное значение в формировании облика заболевания, во многом определяя его тяжесть и прогноз и оставаясь серьезной проблемой для практикующих врачей из-за комплексного характера поражения и диагностических трудностей.

Прозрачность исследования

Автор несет полную ответственность за предоставленные окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получил гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тареев ЕМ. К учению о так называемом неспецифическом инфекционном артрите. Советская медицина. 1953;(6):15-21 [Tareev EM. To the doctrine of the so-called nonspecific infectious arthritis. *Sovetskaya Meditsina*. 1953;(6):15-21 (In Russ.)].
2. Тареев ЕМ. Висцеральные поражения при системных васкулитах и ревматоидном артрите. Советская медицина. 1956;(5):10-8 [Tareev EM. Visceral lesions in systemic vasculitis and rheumatoid arthritis. *Sovetskaya Meditsina*. 1956;(5):10-8 (In Russ.)].
3. Астапенко МГ, Пихлак ЭГ. Болезни суставов. Москва: Медицина; 1966. С. 99-116 [Astapenko MG, Pikhak EG. *Bolezni sustavov* [Diseases of the joints]. Moscow: Meditsina; 1966. P. 99-116 (In Russ.)].
4. Насонов ЕЛ, редактор. Клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2005. 288 с. [Nasonov EL, editor. *Klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Clinical recommendations. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. 288 p. (In Russ.)].
5. Каратеев ДЕ, Олюнин ЮА. О классификации ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2008;46(1):5-16 [Karateev DE, Olunin YuA. About classification of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(1):5-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-848
6. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)].
7. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Matteson EL. Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29:62-7.
8. Turesson C, Jacobsson L, Bergström U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(7):668-74. doi: 10.1093/rheumatology/38.7.668
9. Das S, Padhan P. An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017;8(3):81-6.
10. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev*. 2011;11(2):123-31. doi: 10.1016/j.autrev.2011.09.001
11. Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis: Results from a community-based study. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3729-31. doi: 10.1002/art.20590
12. Bartels C, Bell C, Rosenthal A, et al. Decline in rheumatoid vasculitis prevalence among US veterans: A retrospective cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2553-7. doi: 10.1002/art.24775
13. Бестаев ДВ, Каратеев ДЕ, Насонов ЕЛ. Системные проявления ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2013;51(1):76-80 [Bestaev DV, Karateev DE, Nasonov EL. Systemic manifestations of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(1):76-80 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1206
14. Cronstein BN. Interleukin-6 – A key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(Suppl 1):S11-5.
15. Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, et al. Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: Results of a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:190-2. doi: 10.1136/ard.55.3.190
16. Struthers GR, Scott DL, Delamere JP, et al. Smoking and rheumatoid vasculitis. *Rheumatol Int*. 1981;1:145-6. doi: 10.1007/BF00541260
17. Turesson C, Jacobsson L, Sturfelt G, et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;66:59-64. doi: 10.1136/ard.2006.054445
18. Rojas-Villarraga A, Diaz FJ, Calvo-Paramo E, et al. Familial disease, the HLA-DRB1 shared epitope and anti-CCP antibodies influence time at appearance of substantial joint damage in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2009;32:64-9. doi: 10.1016/j.jaut.2008.11.004
19. Bergström U, Book C, Lindroth Y, et al. Lower disease activity and disability in Swedish patients with rheumatoid arthritis in 1995 compared with 1978. *Scand J Rheumatol*. 1999;28:160-5. doi: 10.1080/03009749950154239
20. Watts RA, Scott DG. Vasculitis and inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(5):916-31. doi: 10.1016/j.berh.2016.10.008
21. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, et al. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica (Buchar)* 2010;5:286-91.
22. Saraux A, Allain J, Guedes C, et al. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996;35:752-4. doi: 10.1093/rheumatology/35.8.752
23. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1583-91. doi: 10.1002/art.27405
24. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, et al. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev*. 2011;11:123-31. doi: 10.1016/j.autrev.2011.09.001
25. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:372-8. doi: 10.1164/rccm.201004-0622OC
26. Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127:2019-27. doi: 10.1378/chest.127.6.2019
27. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – A large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1676-82. doi: 10.1093/rheumatology/keu165
28. Mori S. Management of rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease: Safety of biological antirheumatic drugs and assessment of pulmonary fibrosis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2015;9:41-9. doi: 10.4137/CCRP.M.S23288
29. Vij R, Streck ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2013;143:814-24. doi: 10.1378/chest.12-0741
30. De Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: How does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis*. 2011;8:53-82. doi: 10.1177/1479972310393758
31. Liote H. Pulmonary manifestation of rheumatoid arthritis. *Rev Mal Respir*. 2008;25:973-88.
32. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107:1303-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2
33. Ortega-Hernandez OD, Pineda-Tamayo R, Pardo AL, et al. Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28:767-75. doi: 10.1007/s10067-009-1145-8
34. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(Suppl 4):iv4-7. doi: 10.1093/rheumatology/ke1313
35. Kitaz G, Banks MJ, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med (Lond)*. 2001;1:18-21. doi: 10.7861/clinmedicine.1-1-18

36. Das S, Mohanty M, Padhan P. Outcome of rheumatoid arthritis following adjunct statin therapy. *Indian J Pharmacol.* 2015;47:605-9. doi: 10.4103/0253-7613.169585
37. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: Results from a community based study. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:952-5. doi: 10.1136/ard.2003.018101
38. Agarwal V, Singh R, Wiclaf F, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008;27:841-4. doi: 10.1007/s10067-007-0804-x
39. Muramatsu K, Tanaka H, Taguchi T. Peripheral neuropathies of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: Diagnosis and options for treatment. *Rheumatol Int.* 2008;28:951-7. doi: 10.1007/s00296-008-0630-8
40. Ito H, Neo M, Sakamoto T, et al. Subaxial subluxation after atlantoaxial transarticular screw fixation in rheumatoid patients. *Eur Spine J.* 2009;18:869-76. doi: 10.1007/s00586-009-0945-5
41. Schett G, Hayer S, Zwerina J, et al. Mechanisms of disease: The link between RANKL and arthritic bone disease. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2005;1:47-54. doi: 10.1038/npcrhum0036
42. Mielants H, van den Bosch F. Extra-articular manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:S56-61.
43. Korpela M, Mustonen J, Teppo AM, et al. Mesangial glomerulonephritis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1997;36:1189-95. doi: 10.1093/rheumatology/36.11.1189
44. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18:631-45. doi: 10.1016/j.berh.2004.05.002
45. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:692-701. doi: 10.1002/art.21675
46. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2002;31:251-9. doi: 10.1080/030097402760375124
47. Felty AR. Chronic arthritis in the adult associated with splenomegaly and leucopenia. *Bull Johns Hopkins Hospital.* 1924;35:16-20.
48. Hanrahan EM, Miller SR. Effect of splenectomy in Felty's syndrome. *JAMA.* 1932;99:1247-9. doi: 10.1001/jama.1932.02740670035010
49. Goldberg J, Pinals RS. Felty syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1980;10:52-65. doi: 10.1016/0049-0172(80)90014-1
50. Barnes CG, Turnbull AL, Vernon-Roberts B. Felty's syndrome. A clinical and pathological survey of 21 patients and their response to treatment. *Ann Rheum Dis.* 1971;30:359-74. doi: 10.1136/ard.30.4.359
51. Sienknecht CW, Urowitz MB, Pruzanski W, Stein HB. Felty's syndrome. Clinical and serological analysis of 34 cases. *Ann Rheum Dis.* 1977;36:500-7. doi: 10.1136/ard.36.6.500
52. Champion G, Maddison PJ, Goulding N, et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine.* 1990;69:69-80. doi: 10.1097/00005792-199069020-00001
53. Denko CW, Zumpft CW. Chronic arthritis with splenomegaly and leukopenia. *Arthritis Rheum.* 1962;5:478-91. doi: 10.1002/art.1780050505
54. Ruderman M, Miller LM, Pinals RS. Clinical and serological observations on 27 patients with Felty's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1968;11:377-84. doi: 10.1002/art.1780110302
55. Rosenstein ED, Kramer N. Felty's and pseudo-Felty's syndromes. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21(3):129-42. doi: 10.1016/0049-0172(91)90002-H
56. Breedveld FC, Fibbe WE, Cats A. Neutropenia and infections in Felty's syndrome. *Brit J Rheumatol.* 1988;27:191-7. doi: 10.1093/rheumatology/27.3.191
57. Cornwell GG, Zacharski LR. Neutropenia, elevated rheumatoid factor, splenomegaly, and absence of rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1974;80:555-6. doi: 10.7326/0003-4819-80-4-555
58. Bradley JD, Pinals RS. Felty's syndrome presenting without arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1983;1:257-9.
59. Armstrong RD, Fernandes L, Gibson T, et al. Felty's syndrome presenting without arthritis. *Br Med J.* 1983;287:1620. doi: 10.1136/bmj.287.6405.1620
60. Moore RA, Brunner CM, Sandusky WR, Leavell BS. Felty's syndrome: long-term follow-up after splenectomy. *Ann Intern Med.* 1971;75(3):381-5. doi: 10.7326/0003-4819-75-3-381
61. Bucknall RC, Davis P, Bacon PA, Jones JV. Neutropenia in rheumatoid arthritis: studies on possible contributing factors. *Ann Rheum Dis.* 1982;41:242-7. doi: 10.1136/ard.41.3.242
62. Thorne C, Urowitz MB. Long-term outcome in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1982;41:486-9. doi: 10.1136/ard.41.5.486
63. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(3):360-6. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835f693f
64. Watts RA, Ntatsaki E. Refractory rheumatoid vasculitis – a therapeutic dilemma. *Oxf Med Case Reports.* 2016;2016(11):omw081. doi: 10.1093/omcr/omw081
65. Ntatsaki E, Mooney J, Scott DGI, Watts RA. Systemic rheumatoid vasculitis in the era of modern immunosuppressive therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:145-52. doi: 10.1093/rheumatology/ket326
66. Theander L, Nyhäll-Wahlin BM, Nilsson JA, et al. Severe Extraarticular Manifestations in a Community-based Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis: Risk Factors and Incidence in Relation to Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *J Rheumatol.* 2017;44(7):981-7. doi: 10.3899/jrheum.161103
67. Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:88-98. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.04.006
68. Armstrong DJ, McCarron MT, Wright GD. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated foot-drop with infliximab. *J Rheumatol.* 2005;32:759-60.
69. Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA, Quevedo V. Should anti-tumor necrosis factor- α be the first therapy for rheumatoid vasculitis? *J Rheumatol.* 2006;33:433-4.
70. Puechal X, Miceli-Richard C, Mejjad O, et al. Anti-tumour necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:880-4. doi: 10.1136/ard.2007.081679
71. Hellmann M, Jung N, Owczarczyk K, et al. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated cutaneous ulcers using rituximab in two patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:929-30. doi: 10.1093/rheumatology/ken129
72. Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, Escarcega RO, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon. *Autoimmun Rev.* 2008;8:62-8. doi: 10.1016/j.autrev.2008.07.002
73. Turesson C, Matteson EL. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:206-11. doi: 10.1097/00002281-200405000-00007
74. Turiel M, Sitia S, Atzeni F, et al. The heart in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010;9:414-8. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.002
75. Mielants H, van den Bosch F. Extra-articular manifestations. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:S56-61.
76. Mrabet D, Meddeb N, Ajlani H, et al. Cerebral vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2007;74:201-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.08.004
77. Atchia II, Kidd CE, Bell RW. Rheumatoid arthritis-associated necrotizing scleritis and peripheral ulcerative keratitis treated successfully with infliximab. *J Clin Rheumatol.* 2006;12:291-3. doi: 10.1097/01.rhu.0000249766.24780.95
78. Restrepo JP, Molina MP. Successful treatment of severe nodular scleritis with adalimumab. *Clin Rheumatol.* 2010;29:559-61. doi: 10.1007/s10067-009-1368-8

79. Iaccheri B, Androudi S, Bocci EB, et al. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18:223-5. doi: 10.3109/09273941003739928
80. Wassenberg S, Herborn G, Rau R. Methotrexate treatment in Felty's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1998;37:908-11. doi: 10.1093/rheumatology/37.8.908
81. Lekharaju V, Chattopadhyay C. Efficacy of rituximab in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1352. doi: 10.1136/ard.2007.078915
82. Nishida S, Hagihara K, Shima Y, et al. Rapid improvement of AA amyloidosis with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody treatment. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1235-6. doi: 10.1136/ard.2008.099267
83. Inoue D, Arima H, Kawanami C, et al. Excellent therapeutic effect of tocilizumab on intestinal amyloid a deposition secondary to active rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29:1195-7. doi: 10.1007/s10067-010-1422-6

Вопросы для самоконтроля

1. Как часто развиваются ВП при РА (в процентах случаев)?
 - А. 10
 - Б. 20
 - В. 30
 - Г. 40
 - Д. 50
2. Наиболее распространенные ВП при РА
 - А. Склерит и эписклерит
 - Б. СФ
 - В. Ревматоидные узелки
 - Г. Гломерулонефрит
 - Д. Вторичный амилоидоз
3. Какие ВП при РА не считают тяжелыми?
 - А. ИЗЛ
 - Б. Перикардит
 - В. Полиневрит
 - Г. Феномен Рейно
 - Д. Васкулит сетчатки
4. ВП со стороны легких при РА
 - А. Плеврит
 - Б. ИЗЛ
 - В. Ревматоидные узлы в легеих
 - Г. Облитерирующий бронхиолит
 - Д. Все перечисленное
5. Основные лекарственные препараты для лечения ВП при РА
 - А. ГК
 - Б. Циклофосфан
 - В. иФНО α
 - Г. Ритуксимаб
 - Д. Все перечисленные

Ответы – на с. 388