

ДИСКУССИЯ

К проблеме определения внесуставных проявлений ревматоидного артрита

О.М.Фоломеева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Ревматоидный артрит (РА), «возглавляет» группу хронических воспалительных заболеваний суставов и находится в центре внимания ревматологов всех стран.

Ведущее место в картине болезни принадлежит персистирующему симметричному синовиту периферических суставов, следствием которого является прогрессирующий, нередко инвалидизирующий пациента, деструктивный полиартрит. Проявляющаяся при этом с разной частотой и выраженностью внесуставная патология отражает патогенетическую сущность РА как системного аутоиммунного заболевания.

В многочисленных определениях РА обычно подчеркивается, что сама болезнь является системной [1, 2, 3], либо указывается на то, что при РА эрозивный полиартрит может сопровождаться другими системными (внесуставными) проявлениями [4, 5], либо объединяются обе вышеназванные характеристики заболевания.

Я. А. Сигидин определяет РА как «самое частое аутоиммунное заболевание человека», представляющее собой «хронический прогрессирующий симметричный синовит, приводящий к постепенной деструкции суставов, сочетающийся у большинства пациентов с выработкой аутоантител к IgG» (т. е. ревматоидного фактора), «а в ряде случаев с характерными внесуставными поражениями» [6].

В настоящее время аксиомой стал тот факт, что РА является не локальным, хотя и распространившимся суставным заболеванием, а представляет собой сложный общепатологический иммуновоспалительный процесс, по сути затрагивающий все органы и системы больного человека. Только в одних случаях клинические проявления болезни как бы ограничиваются собственно суставной патологией, а в других она исходно или по мере развития имеет (или приобретает) черты истинного системного заболевания, характеризующегося полиорганным поражением.

Однако такое представление о РА стало формироваться только со второй половины прошлого века, когда в 1950г. группа американских ученых [7] впервые представила ревматоидный васкулит как специфическое проявление (или, в интерпретации авторов, -осложнение) РА.

До этого времени пациенты с РА и признаками васкулита или висцеритов расценивались как имеющие два или более самостоятельных заболевания. Например, еще в 1948г. случай обнаружения на аутопсии больного РА картины некротизирующего васкулита был представлен как сочетание РА с узелковым полиартериитом [8]. Хотя за 50 лет до этого G. A. Vannatune описал патоморфологическую картину васкулита у больного РА с клиникой тяжелой периферической полинейропатии [9].

В 1976г. E. G. L. Wywaters [10] впервые сообщил об ишемических изменениях дигитальных сосудов при РА, сопровождавшихся гангреной пальцев рук и тяжелой полиорганной патологией.

В фундаментальном руководстве по ревматологии 1955г. под редакцией W. S. C. Soreman [11] еще отсутствует выделение или систематизированное описание внесуставных проявлений РА, и даже указывается, что вовлечение «суставных» структур вообще не свойственно данному заболеванию. В то же время отмечается, что болезнь может сопровождаться «конституциональными» симптомами, среди которых, наряду со слабостью, утомляемостью, снижением аппетита и веса больного, истончением и атрофией кожи, анемией, потливостью кистей и стоп, указаны их онемение, покраснение тенара и гипотенара, очень редкое (в отличие от ревматической лихорадки) поражение сердца, серозных оболочек (обычно на фоне лихорадки), легких, очаговая инфильтрация в области мышц и нервных стволов, а также относительно частые глазные симптомы (конъюнктивит, эписклерит). У 10-20% больных РА обнаруживались подкожные узлы; упоминалась возможность развития синдрома Фелти. Таким образом, с одной стороны, как бы отрицая возможность внесуставных локализаций патологического процесса, автор одновременно описывает многие из них, в том числе такие характерные для РА, как кожный васкулит, неврит,

эписклерит, ревматоидные узлы, синдром Фелти и др.

Представление об 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 [12]. 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 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 находился также «септический» инфектаррит, синдром Фелти и болезнь Стилла. В примечании к данной классификации указывалось, что при «септическом» инфектаррите в процесс нередко вовлекаются лимфатические узлы (лимфаденопатия), селезенка и печень. При этом отмечалось, что, если общая картина болезни не укладывается в «септический инфектаррит», то болезнь может быть определена как суставно-висцеральная форма инфектартрита с поражением ретикуло-эндотелиальной системы.

Примечательно, что в комментарии к данной рабочей классификации авторы указывали, что «явления васкулита (при инфектартрите) встречаются, по-видимому, чаще, чем диагностируются», и ссылаются при этом на Е. М. Тареева в связи с легочной симптоматикой (пульмонит, пневмония), на геморрагический васкулит, изучавшийся В. А. Насоновой, а также на очаговый нефрит и др. То есть васкулит не рассматривался как аналог системной (внесуставной) патологии, а его проявления выделялись из нее (хотя пока еще недостаточно определено) как отдельные органные синдромы [13].

Таким образом, первая отечественная рабочая классификация инфектартрита (по сути РА) характеризовала заболевание не только как суставное, но и общетерапевтическое, могущее протекать с разнообразной органной симптоматикой.

В монографии М. Г. Астапенко и Э. Г. Пихлака «Болезни суставов» (1966г.) [14] 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 кончая нервной и эндокринной системами. В этом перечне без четкого разграничения представлены как общетрофические симптомы и неспецифические функциональные нарушения

(например, бледность кожных покровов, трофические изменения ногтей, миокардиодистрофия, изменения функции печени, ЖКТ, нервной системы, щитовидной железы и надпочечников и др.) и воспалительные, также неспецифические, проявления (например, лимфаденопатия, серозиты, миозиты и др.), так и такие «собственно ревматоидные» симптомы и синдромы, как ревматоидные узлы, ревматоидный васкулит, ревматоидные легкое, почки (обычно-амилоидоз) и поражения глаз (вплоть до склеромалии). При этом авторы трактуют ревматоидный васкулит, с одной стороны, как одно из главных внесуставных проявлений болезни, приводящее к развитию известных локальных симптомов поражения сосудов кожи, брыжеечных сосудов и др., и даже сопоставляют «ревматоидный артериит» с узелковым полиартериитом. С другой, - подчеркивается генерализованный характер сосудистой патологии, являющейся патанатомической основой «внесуставных поражений» при инфектартрите (РА), приобретающих как бы облигатный характер.

Таким образом, понятие «внесуставные проявления» РА становится неоправданно расширенным и даже расплывчатым, что находит отражение в практически неограниченном увеличении доли больных РА, имеющих, по мнению врача, внесуставные, «системные» проявления болезни.

В таком же ключе представлены внеартикулярные, нередко называемые также системными, проявления в целом ряде последующих отечественных и зарубежных работ, по-органно описывающих многообразный клинико-морфологический спектр изменений, наблюдаемых у больных РА [1, 2, 4, 15-17].

В то же время Р. А. Васон [18] справедливо отметил, что, хотя проблема классификации внесуставных проявлений РА остается сложной из-за отсутствия окончательно установленных детальных патогенетических механизмов их развития, врач-клиницист хочет иметь не просто список возможных симптомов и синдромов, а более или менее упорядоченную «файловую» систему, пусть пока не окончательную. Автор предложил свою классификацию внесуставных проявлений РА:

I. Собственно системная ревматоидная болезнь

Серозит

Васкулит

Гранулема (ревматоидный узел)

II. Признаки, связанные с хронической иммунной стимуляцией

Анемия

Лимфаденопатия

(С-м Фелти?)

III. Ассоциированные с РА синдромы

(могут встречаться при др. заболеваниях соединительной ткани или быть самостоятельными)

Сухой синдром

Фиброзирующий альвеолит

IV. Осложнения РА

Амилоидоз

Остеопения

V. Осложнения, вызванные лекарствами

Интересно, что сам Р. А. Васон, обсуждая возможные механизмы развития таких «собственно ревматоидных» системных проявлений, как серозит и ревматоидные узлы, с одной стороны, и васкулит, с другой, считает их патогенетически различающимися. Подтверждение этому автор видит в факте частого временного несовпадения активного синовита и признаков васкулита, а также в том, что развитие последнего связывается с IgG ревматоидным фактором (РФ), а синовитов, как и ревматоидных узлов, - с IgM РФ.

Классификация Р. А. Васон важна тем, что в ней сделана попытка сгруппировать встречающиеся при РА, главным образом синдромные, внесуставные проявления (хотя автор включил в свой список далеко не все из них) в зависимости от различных факторов, лежащих в основе их патогенеза, и показать гетерогенность внесуставной патологии при РА.

К сожалению, этот методический подход с попыткой систематизации внесуставных проявлений РА не нашел развития в работах других ученых. Так, Е. D. Harris вновь приводит несистематизированный обширный список этих проявлений, которые автор называет «осложнения» и ставит в один ряд ревматоидные узлы, органные васкулиты, кожные язвы, периферическую нейропатию и т. д. и амилоидоз почек, токсическую лекарственную нефропатию, кардиальные осложнения, гематологические нарушения, суставные фистулы, инфекцию и т. п. [4]. Таким образом, в данном перечне смешиваются самые различные симптомы и синдромы, относящихся как к собственно ревматоидному процессу, так и к его осложнениям, в том числе - лекарственным, и коморбидным состояниям. Обоснованность и польза такого подхода представляются сомнительными.

В течение последнего десятилетия среди ученых ревматологов разных стран заметно возросло внимание к внесуставным проявлениям РА, что связано с рядом причин. Прежде всего, расширяющиеся эпидемиологические исследования, направленные на изучение особенностей течения и исходов заболевания в зависимости от этнических и географических условий различных регионов и стран, требовали унифицированных подходов к оценке и регистрации клинических, рентгенологических, функциональных и др. характеристик РА. Понятно, что частота и структура внесуставных проявлений в популяциях больных РА являются одним из важнейших показателей тяжести болезни.

При проведении подобных эпидемиологических исследований ученые обычно использовали достаточно определенный набор синдромов внесустав-

ного РА. Например, в работе J. E. Fonseca и соавт. (2000г). [19], охарактеризовавшей тяжесть РА у португальцев в сравнении с ранее опубликованными данными, касающимися греческой, британской и испанской популяций больных [20, 21], в качестве проявлений ExRA регистрировался любой из следующих клинически определяемых признаков: *подкожные узлы; легочный фиброз*, подтвержденный рентгенологическими данными и исследованиями легочной функции; Эхо-КГ признаки *выпотного перикардита* и/или рентгенологическая картина *экссудативного плеврита; синдром Фелти* ($< 2 \times 10^9$ гранулоцитов+спленомегалия); *кожный васкулит* (гистологически доказанный лейкоцитокластический васкулит); некомпрессионная *периферическая нейропатия*, подтвержденная электромиографически; *синдром Шегрена*, подтвержденный положительным тестом Ширмера и вовлечением слюнных желез, а также доказанный данными биопсии губы и/или сцинтиграфией. Учитывалось также наличие доказанного *амилоидоза* и *глазной патологии*, не связанной с сухим синдромом.

В результате этих работ 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 соответствовала 18%, 20, 4% и 17, 5%, то у великобританцев она достигала 41, 3% и 66, 4%.

Кроме потребностей в унификации методов оценки популяционных исследований, углубленное изучение исходов РА и влияющих на них факторов также подразумевает необходимость использования единых дефиниций и критериев в сопоставимых когортах больных, без чего результаты различных исследований могут оказаться несопоставимыми и разноречивыми.

Об имеющихся методологических проблемах при проведении сравнительных исследований тяжести РА говорили еще в 1995г. А. Ali-Gombe и соавт. [22]. Примером тому может служить, с одной стороны, серия работ [23-28], продемонстрировавших негативное влияние внесуставных проявлений на показатели летальности больных РА. Интересно в этой связи упомянуть, что еще в работе английских ревматологов за 1953г. [29] указывалось, что смертность больных РА превышает популяционную, причем на ее уровне отражается клиническая тяжесть этого общего заболевания. Однако другие исследователи [30] не отметили такого влияния.

Различия в полученных результатах могли быть обусловлены разными методическими подходами. Например, одни авторы изучали частоту развития и влияние внесуставных проявлений РА на его исходы на материале госпитальных больных, другие — в общей популяции пациентов. Одни рассматривали только вновь развившиеся и выявленные симптомы, другие учитывали кумулятивные частоты и

характер всех внесуставных проявлений болезни на примере длительно прослеженных групп больных, и т. д.

Существенную роль также играл тот факт, что в круг «внесуставных проявлений» (в англоязычной литературе – “extraarticular disease manifestations”, “extraarticular disease features” или просто “extraarticular RA”) отдельными авторами нередко включались разные синдромы. Например, при изучении клинико-иммунологической симптоматики семейного РА у 565 жителей Европы из 271 семей авторы регистрировали следующие 6 внесуставных проявлений: ревматоидные узелки, субъективно определяемый синдром Шегрена, перикардит, васкулит, ревматоидное легкое и мононеврит [31].

В то же время исследователи из Швеции, изучая исходы раннего РА при проспективном 10-летнем наблюдении 183 больных, учитывали только «большие» («major») признаки, как поражение почек (амилоидоз, гломерулонефрит), легочная патология (фиброз, плеврит), подтвержденный данными биопсии кожи васкулит, моно- и полиневрит и отдельно – ревматоидные узелки [32], не отнесенные к внесуставным проявлениям.

Шведский ученый С. Turesson, систематически занимающийся проблемой внесуставного РА, подчеркивает необходимость использования единых, заранее установленных критериев при анализе частоты развития и роли этих проявлений в течении и исходах болезни. В 1999г. им в соавторстве с группой ученых из университета г. Мальмо, Швеция были представлены критерии экстраартикулярных проявлений РА («Мальмо- критерии») (табл. 1), примененные при изучении распространенности этих признаков и влияния на выживаемость большей группы тщательно и длительно прослеженных больных РА шведов [28, 33].

Таким образом, в этом исследовании авторы, представив список из 17 внесуставных проявлений РА и их дефиниции, выделили из них 8 первых как *серьезные (severe)* внесуставные проявления и показали, что именно они позволили очертить группу больных РА с особенно неблагоприятным жизненным прогнозом.

Несколько позже С. Turesson с американскими коллегами использовали эти критерии при изучении большой группы больных РА из США (424 чел., прослеженных в среднем в течение 14, 8 лет) при выполнении Рочестерского эпидемиологического Проекта [34]. Была подтверждена роль этих же серьезных внесуставных проявлений в качестве предикторов повышенной летальности на североамериканской когорте больных.

С. Turesson в своих последующих работах продолжил разностороннее «Мальмо- критериев». В работе, опубликованной в 2003г. [5], было показано, что среди 609 больных РА из клиники Мейо за период с 1955 по 1994гг, внесуставные проявления были зарегистрированы в целом в 40, 6% случаев,

а серьезные имели 12, 8% больных. Установлено также, что их частота не снижалась при сравнении 4-х 10-летних периодов наблюдения, а независимыми факторами риска их развития оказались курение на момент постановки диагноза РА и ранняя недееспособность пациента (III-IV функциональный класс по Штейнброкеру).

В недавнем исследовании тот же автор, изучив влияние серьезных внесуставных проявлений РА на развитие кардиоваскулярных заболеваний у 81 пациентов, по сравнению с 184 сопоставимыми больными без них, продемонстрировал, что именно они достоверно ассоциированы с повышенным риском появления сердечно-сосудистой патологии у больных РА [35].

С нашей точки зрения, «Мальмо-критерии» следовало бы сократить количественно за счет объединения в одной рубрике- «полисерозит»- таких синдромов, как перикардит и плеврит, а в рубрике «вторичный синдром Шегрена» – сухой кератоконъюнктивит и ксеростомия.

Кроме того, представляется более правильным рассматривать «амилоидоз» и «цервикальную миелопатию», обусловленную атланта-аксиальным подвывихом, не как внесуставные проявления, а осложнения РА.

Создается впечатление, что «Мальмо критерии» до сих пор не приобрели характер официально признанных даже в рамках европейской ревматологии. Например, L. Carmona и соавт. в публикации за 2003г. [36], характеризуя частоту встречаемости внесуставных проявлений в испанской популяции больных и определяя тяжесть болезни, использовали следующие 10 «обычно применяемых», по их выражению, критериев (табл. 2).

Как очевидно из табл.2, L. Carmona с соавт, вновь обращает внимание на наличие синдромов, патогенетически являющихся скорее осложнениями РА, -переднего атланта-аксиального подвывиха, вторичного амилоидоза, а также синдрома карпального канала.

В этой связи хочется также отметить необычную для российских ревматологов ситуацию: ни в одной из изученных нами работ зарубежных исследователей ни в качестве проявлений, ни в качестве осложнений РА не упоминались ишемические (аваскулярные) некрозы костей, столь часто фигурирующие в диагнозах отечественных больных РА. Необходимо найти объяснение такому различию.

При сравнении перечня «Мальмо –критериев» и критериев L. Carmona видно, что при их общей схожести имеется целый ряд различий. Например, в последних не представлены ревматоидный гломерулонефрит и отдельные признаки сухого синдрома, не разделены подкожные ревматоидные узлы и узлы иной локализации, плеврит и перикардит и др., зато указан и дефинирован синдром карпального канала и подробно охарактеризован ревматоидный васкулит, причем множественный мононеврит

Таблица 1

«МАЛЬМО-КРИТЕРИИ» ВНЕСУСТАВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ РА [28,33]

1	Перикардит	А. Клиническое подтверждение и Эхо-КГ-признаки экссудата в перикарде. Б. При отсутствии Эхо-КГ- клинические критерии -типичные перикардальные боли, периферические отеки, диспноэ/ ортопноэ, асцит, нарушение сердечной функции (ч.с.с. более 140/мин, мерцание/трепетание предсердий, атриовентрикулярная блокада 2-3 ст., желудочковая тахикардия). Объективные критерии, сопоставимые с перикардитом .Физикальное обследование, данные катетеризации сердца и гистологические признаки. Исключены др. возможные причины : туберкулез и др. инфекции, метастазы, первичные опухоли, послеоперационное состояние и др. травмы
2	Плеврит	Клинические признаки и рентгенологически-подтвержденный экссудат при исключении др. возможных причин :туберкулез и др. инфекции, метастазы и первичные опухоли, послеоперационное состояние и др. травмы
3	С-м Фелти	Спленомегалия (выявленная клинически или при УЗИ) и нейтропения (менее $1,8 \times 10^9 / 1 \text{мл}$)-в 2-х анализах –при исключении др. 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/монейропатии
6	Склерит, эписклерит, васкулит сосудов сетчатки	Клинически диагностированные офтальмологом
7	Гломерулонефрит	Клинически подтвержденный нефрологом и данными биопсии почки
8	Васкулит других органов	Клинически диагностированный соотв. специалистами и данные биопсии, сопоставимые с васкулитом
9	Амилоидоз	Клинически выявленный и подтвержденный биопсией пораженных органов
10	Сухой кератоконъюнктивит	Клинические признаки; положительные пробы с бенгальской розой или тест Ширмера менее 5мм/мин
11	Ксеростомия	Клинические признаки; измененные сиалометрия, сиалогграфия или сцинтиграфия слюнных желез, или их лимфоидная инфильтрация ,выявленная на биопсии
12	Вторичный с-м Шегрена	Два из трех критериев: сухой кератоконъюнктивит, ксеростомия, серологические признаки: РФ, АНФ, анти-Ro (SS-A)/анти La (SS -B) или гипергаммаглобулинемия
13	Легочный фиброз	Клинические признаки и сниженная жизненная емкость легких или DLCO на 15% от нормы
14	Обусловленная облитерирующим бронхоолитом пневмония	Клинически диагностированная пульмонологом
15	Цервикальная миелопатия	Клинически выявленная и рентгенологически-подтвержденная повышенная атланта-аксиальная подвижность
16	Подкожные ревматоидные узлы	Клинически выявленные
17	Ревматоидные узлы иной локализации	Подтвержденные данными биопсии

и полинейропатия рассматриваются не отдельно, а как одно из проявлений васкулита. Не выделяются *серьезные* ExRA. Понятно, что если в одном исследовании будут применяться «Мальмо критерии», а в другом- предложенные L. Сarmona с соавт., то сравнение полученных результатов по определению частоты и спектра внесуставных проявлений в двух изученных группах пациентов будет затруднено.

Объединяет оба приведенных выше варианта классификации то, что они включают в качестве внесуставных проявлений РА клинически определенные синдромы поражения иных, кроме суставов, органов и систем, имеющие соответствующие инструментальное и/или морфологическое подтверждения.

Однако в недавнем руководстве, посвященном диагностическим и терапевтическим аспектам ревматологии (2005г.), J. Cush и соавт. [37] демонстри-

руют несколько иной подход к выделению и обозначению внесуставных проявлений РА (табл. 3):

Данный вариант классификации нельзя признать удачным. Он вновь является простым перечнем всевозможных внесуставных проявлений болезни. К ним причисляются так называемые конституциональные симптомы и лабораторные признаки, являющиеся неспецифическим сопровождением многих хронических воспалительных заболеваний, и 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

Таблица 2
КРИТЕРИИ ЭКСТРААРТИКУЛЯРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ РА [36]

N	Признак	Дефиниция
1.	Ревматоидные узлы	Подкожные узлы диаметром ≥ 5 мм на разгибательной поверхности конечностей и пальцев; при атипичной локализации - обязательное гистологическое подтверждение
2.	Вторичный с-м Шегрена	Наличие РА+ ксерофтальмия и/или ксеростомия (субъективные и объективные признаки)
3.	Передний атланто-аксиальный подвывих	Расстояние между атлантом и аксиальным отверстием на латеральном Ро-снимке шеи в положении форсированного сгибания > 3 мм - вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов
4.	Синдром карпального канала	Наличие симптомов (парестезии, боль и слабость в районе иннервации срединным нервом) + положительные пробы (Phalen или Tinel) или определение нервной проводимости, свидетельствующее о сдавлении срединного нерва, или ранее проводившееся терапевтическое или хирургическое лечение карпального синдрома
5.	Интерстициальное поражение легких	Подтвержденное наличием рестриктивных нарушений или снижением легочной функции или данными высокоразрешающей КТ
6.	Серозит	Плеврит или перикардит, непосредственно связанные с РА, или выявленные при рентгенологическом исследовании, как с, так и без симптомов
7.	Поражение глаз	Склерит и /или эписклерит, установленные офтальмологом
8.	Ревматоидный васкулит	Наличие у больного РА одного или более из следующих признаков: а) множественного мононеврита или острой периферической нейропатии; б) периферической гангрены; в) гистологически подтвержденного некротизирующего артериита с системными проявлениями; г) глубоких язв кожи или остро возникших внесуставных проявлений (плеврит, перикардит, склерит), ассоциированных с типичными дигитальными инфарктами и с гистологической картиной васкулита
9.	Вторичный клинически определяемый амилоидоз	Амилоидные депозиты, обнаруженные в биоптатах пораженных органов или с помощью чрезкожной аспирации подкожного абдоминального жира, + клинические и/или лабораторные признаки
10.	Синдром Фелти	Нейтропения ($< 1,8 \times 10^9$ нейтрофилов/1 мл) + спленомегалия (подтвержденная УЗИ) при отсутствии других причин у б-го РА

характеристики, также отнесен к двум рубрикам - кожным и желудочно-кишечным проявлениям РА.

Последнее внесуставное проявление - ревматоидный васкулит - требует, по нашему мнению, особого внимания.

Во-первых, мы совершенно согласны с мнением Я. А. Сигидина [38], о существовании необоснованной тенденции к отождествлению васкулита с любыми внесуставными проявлениями РА и к объяснению таких симптомов тяжелого активного суставного заболевания, как лихорадка, похудание, анемия и др., также наличием васкулита. Во-вторых, необходимо помнить, что ревматоидный васкулит, преимущественно мелких сосудов кожи и других органов, является по своей сути иммунокомплексным. В редких тяжелых случаях он приобретает характер некротизирующего артериита, сравнимого с узелковым полиартериитом, когда картина висцеральных поражений становится сопоставимой с наблюдаемой при системных васкулитах. И, наконец, ревматоидному васкулиту свойственен определенный клинический симптомокомплекс. Последний включает в себя мелкие дигитальные и периунгвинальные инфаркты кожи, так называемую пальпируемую пурпуру, петехии, редко - гангрену пальцев. Известным симптомом ревматоидного васкулита являются кожные язвы, локализующиеся обычно в нижней трети голени.

В качестве специфического проявления ревматоидного васкулита выступает множественный мононеврит или периферический полиневрит, вызванный поражением *vasa nervorum*. Весьма редко развиваются ретинит вследствие поражения сосудов сетчатки глаза, сосудистые инфаркты и перфорации стенки кишечника, а также мезентериальные тромбозы.

А. Е. Voskuyl и соавт. [39] на группе из 81 больного РА с недавно развившимися внесуставными клиническими симптомами, обычно связываемыми с ревматоидным васкулитом (РВ), показали что в их основе лежали признаки гистологически подтвержденного ревматоидного васкулита (ГРВ). Спектр учитываемых авторами симптомов РВ был достаточно широк: некомпрессионная периферическая нейропатия, глубокие и поверхностные язвы кожи, гангрена, некротизирующий гломерулонефрит, фиброзирующий альвеолит, ишемический колит, кожная сыпь, пальпируемая пурпура, околоногтевые изменения, перикардит, плеврит, эписклерит, глубокая склеромалия, значительная ($\geq 10\%$ за 6 мес) потеря веса, лихорадка и множественные ревматоидные узлы. Гистологическим признаком РВ в глубоких кожно-мышечно-фасциальных биоптатах прямой феморальной мышцы и/или в биоптатах сурального нерва считали фибриноидный некроз стенки внутримышечного сосуда или сосуда, питающего нерв, или лейкоцитоклазию кожных сосудов. ГРВ был установлен в 31 случае, 50 пациентов имели только клинические признаки вышеприве-

Таблица 3
ОРГАННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВНЕСУСТАВНОГО РА [37]

Орган, система	Проявления
1 Конституциональные	Лихорадка, анорексия, слабость, утомляемость, лимфаденопатия
2 Кожные	Ревматоидные узлы, васкулит
3 Глазные	С-м Шегрена (сухой кератоконъюнктивит), склерит, эписклерит
4 Кардиоваскулярные	Перикардит, перикардиальный выпот
5 Легочные	Плеврит, плевральный выпот, интерстициальный фиброз, ревматоидные узлы в легком, с-м Каплана (узловые инфильтраты легких у б-ых РА с пневмокониозом)
6 Гематологические	Анемия хронического заболевания, тромбоцитоз, эозинофилия, с-м Фелти (РА, сочетающийся с нейтропенией и спленомегалией)
7 Желудочно-кишечные	С-м Шегрена (ксеростомия), амлоидоз, васкулит
8 Неврологические	Вызванная сдавлением нейропатия, миелопатия/миозит
9 Почечные	Амилоидоз, канальцевый ацидоз, интерстициальный нефрит
10 Метаболические	Остеопороз

денных внесуставных проявлений. Наиболее частыми из них были потеря веса, сосудистые поражения околоногтевого ложа, кожные пурпура/петехии, периферическая нейропатия и язвы кожи. Но наиболее тесно ассоциировали с признаками ГРВ дистальная симметричная сенсорная или сенсорно-моторная нейропатия и пурпура/петехии кожи, как изолированные, так и в сочетании друг с другом. Вероятность обнаружения ГРВ возрастала также у пациентов с множественными внесуставными проявлениями. В целом авторы показали, что подтвержденный РВ является лишь частью клинически проявляющихся симптомов внесуставного РА.

Таким образом, многочисленные и разнообразные симптомы и синдромы, характеризующие сложную клиническую палитру РА, можно условно распределить на «иерархических» ступенях следующим образом: все проявления этого хронического иммуновоспалительного заболевания являются по своей сути *системными*. Причем, строго говоря, собственно суставной синдром, составляющий сущность болезни, также можно отнести к системным проявлениям — как поражение системы органов движения. В рамках *системных* выделяется группа очерченных органических неартикулярных синдромов. Именно к ним в современной англоязычной европейской литературе применяется термин—*внесуставные проявления РА*, часть из которых является следствием развития *ревматоидного васкулита*.

В ноябре 2007г. на пленуме Правления Ассоциации ревматологов России была принята новая

отечественная классификация РА, подготовленная группой ученых ГУ Института ревматологии РАМН [40]. В ней нашли отражения многие современные тенденции и достижения в понимании сущности ревматоидного процесса (например, выделение клинических стадий; определение 4-х степеней активности болезни, включая ремиссию, в соответствии со значениями DAS28; введение в качестве дополнительной иммунологической характеристики случая наличие/отсутствие антицитруллинованных антител; замена ранее использовавшегося термина «функциональная недостаточность» (ФН) суставов на международное понятие «функциональный класс» и др.).

В данной российской классификации представлены следующие внесуставные проявления и осложнения РА [41](табл. 4).

Как видно из представленных данных, список внесуставных проявлений РА обоснованно сократился за счет исключения таких отдельных клинических симптомов, обусловливаемых, как правило, активностью ревматоидного воспаления, как лихорадка, лимфаденопатия, амиотрофия, миалгии, анемия и др., ранее рассматривавшихся в отечественной рабочей классификации РА как проявления «системности».

Предлагаемые для регистрации в развернутом диагнозе пациента с РА внесуставные проявления состоят из определенных клинических синдромов поражения иных, помимо суставов, органов. Этим подходом данный перечень приближен к ряду современных международных классификаций [28, 33, 36]. Однако в нем имеется и целый ряд отличий, например, отнесение синдрома Фелти к особым клиническим формам РА, а не к одному из внесуставных проявлений болезни, каковым он предстает в большинстве вышеупомянутых классификаций. Далее, в отечественном списке отсутствуют синдромы ревматоидного поражения легких и почек, так или иначе представленные в большинстве зарубежных классификаций ExRA. Вторичный амилоидоз, туннельные синдромы и патология атланта-аксиального сустава отнесены в рубрику «осложнения» (скорее всего, вполне обоснованно), однако в других классификациях они рассматриваются в рамках экстраартикулярных проявлений РА, и т. д.

В целом, высоко оценивая достоинства и полезность новой отечественной классификации РА для научной и практической ревматологии, следует помнить о сохраняющихся отличиях, в частности, касающихся спектра регистрируемых внесуставных проявлений болезни. Поэтому, проводя, например, сравнение тяжести течения РА в российской и иных популяциях больных, необходимо всякий раз уточнять, какие симптомы и синдромы включались в качестве внесуставных проявлений РА и проводить, в случае необходимости, нужную для сопоставления коррекцию или давать соответствующие комментарии.

ВНЕСУСТАВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ РА[41]

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 (мононеврит, 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,б/берцового нервов)
6.Поражение глаз (склерит, эписклерит,васкулит сетчатки)	6.Подвывих в атланта-аксиальном суставе, в т.ч.с миелопатией, нестабильностью шейного отдела позвоночника
	7.Атеросклероз

Примечание: * термин «системные» использован как аналог «внесуставным» проявлениям РА

Итак, внесуставные проявления РА имеют огромное значение в формировании облика заболевания, во многом определяют его тяжесть и прогноз. Их необходимо, наряду с суставным процессом, рассматривать как важную мишень для новых терапевтических воздействий.

Однако до настоящего времени существуют значительные разночтения в определении круга симптомов и синдромов, относимых к данной патологии. При этом нередко в одном ряду рассматриваются истинные внесуставные проявления и осложнения заболевания (или терапии), что нельзя признать обоснованным.

Нам представляется, что в интересах научной и практической ревматологии назрела необходимость создания и утверждения унифицированного перечня внесуставных проявлений РА со строгой дефиницией каждого. Настало время для принятия единых международных критериев экстраартикулярного РА по образцу существующих критериев диагностики болезни, определения степени ее активности и рентгенологической стадии, а также функционального класса пациента.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Ревматические болезни. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М., Медицина, 1997, 257-294
- 2 В.А. Насонова, М.Г. Астапенко. Клиническая ревматология. М., Медицина, 1989, 253-312
- 3 *Primer of Rheumatic Diseases*. 12 ed. Ed. by J.H. Klippel. 2001, 209-225
- 4 E.D. Harris. Extra-articular complications of rheumatoid arthritis. In *Textbook of Rheumatology*. 4th ed. Ed. W. Kelley et al. 1993, 895-900
- 5 C. Turesson, W.M. O'Fallon, C.S. Crowson et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 8, 722-727
- 6 Я.А. Сигидин, Н.Г. Гусева, М.М. Иванов а. Диффузные болезни соединительной ткани. М., Медицина, 2004, 48-147
- 7 L. Sokoloff, S.L. Wilens, J.J. Bunim, C. McEwen. Diagnostic value of hystologic lesions of striated muscle in rheumatoid arthritis. *Amer. J. Med. Sci.*, 1950, 219, 174
- 8 P. Ellman, R.E. Ball. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. *Br. Med. J.*, 1948, 2, 816-820
- 9 G.A. Bannatyne. Rheumatoid Arthritis. Bristol, John Wright. 1898
- 10 E.G.L. Bywaters. Vasculitis in rheumatoid arthritis. In *Nonarticular Forms of RA*. Ed. By T.E.W. Felkamp. Leyden, 1976, 82-85
- 11 *Textbook of the Rheumatic Diseases*. Ed. by W.S.C. Soretan. 1955, 165-215
- 12 А.И. Нестеров, Я.А. Сигидин. Новая классификация и номенклатура инфектартрита. *Вопр. ревматизма*, 1964, 2, 8-14
- 13 А.И. Нестеров, Я.А. Сигидин. Клиника коллагеновых болезней. М., Медицина, 1966, 65-148
- 14 М.Г. Астапенко, Э.Г. Пихлак. Болезни суставов. М., Медицина, 1966, 99-116
- 15 С.Г. Barnes. Ревматоидный артрит. В кн. *Клиническая ревматология (под ред. Х.Л.Ф. Каррея, перевод с англ.)*. М., Медицина, 1990, 53-81
- 16 Я.А. Сигидин, Н.Г. Гусева, М.М. Иванов а. Диффузные болезни соединительной ткани. М., Москва, 1994, 140-174
- 17 *Клиническая ревматология. Рук. для практ. врачей*. Под ред. В.В. Мазурова. С.-П., Фолиант, 2001, 97-102
- 18 P.A. Bacon. Extra-articular rheumatoid arthritis. In *Arthritis and Allied Conditions*. 11 ed. Ed by D.J. McCarty, 1989, 1967-1998
- 19 J.E. Fonseca, H. Canhão, F. Costa Dias et al. Severity of rheumatoid arthritis in Portuguese patients. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 2, 470-471
- 20 А.А. Drosos, J.S. Lanchbury, G.S. Panayi, H.M. Moutsopoulos. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients: a comparative clinical, radiologic, and serologic study. *Arthr. Rheum.*, 1992, 35, 745-748

- 21 E. Ronda, M. T. Ruiz, E. Pascual, T. Gibson. Differences between Spanish and British patients in severity of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37, 147-148
- 22 A. Ali-Gomba, A. Adebajo, A. Silmon. A methodological problems in comparing the severity of rheumatoid arthritis between populations. *Br. J. Rheumatol.*, 1995, 34, 781-784
- 23 D.A. Gordon, J.L. Stein, I. Broder. The extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. A systematic analysis of 127 cases. *Am. J. Med.*, 1973, 54, 445-452
- 24 C.C. Erhardt, P.A. Mumford, P.J.W. Venables, R.S. Maini. Factors predicting the prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. *Ann. Rheum. Dis.*, 1989, 48, 7-13
- 25 K.S. Hara, Ballard D.J., D.M. Ilstrup et al. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine*, 1990, 69, 81-91
- 26 A.C. Foster, S.L. Forstot, L.A. Wilson. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. *Ophthalmology*, 1984, 91, 1253-1263
- 27 D.G.I. Scott, P.A. Bacon, C.R. Tribe. Systemic rheumatoid vasculitis: a clinical and laboratory study of 50 cases. *Medicine (Baltimore)*, 1991, 60, 288-297
- 28 C. Turesson, L. Jacobsson, U. Bergström. Extra-articular rheumatoid arthritis; prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)*, 1999, 38, 668-674
- 29 S. Cobb, F. Anderson, W. Bauer. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 1953, 249, 553-556
- 30 A.E. Voskuyl, A.Z. Zwinderman, M.L. Westedt et al. The mortality of rheumatoid vasculitis compared with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1996, 39, 266-271
- 31 A. Balso, P. Barrera, R. Westhovens et al. Clinical and immunogenetic characteristics of European multicase rheumatoid arthritis families. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60, 6, 573-576
- 32 E. Linqvist, T. Saxne, P. Geborek, K. Eberhardt. Ten year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process, and damage. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002, 61, 12, 1055-1059
- 33 C. Turesson, L. Jacobsson, U. Bergström et al. Predictors of extra-articular manifestation in rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 2000, 29, 1-8
- 34 C. Turesson, W.M. O'Fallon, C.S. Crowson et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2002, 29, 1, 62-67
- 35 C. Turesson, R.L. McClelland, T.J.H. Christianson, E.L. Matteson. 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, 70-75
- 36 L. Carmona, I. Gonzales-Alvaro, A. Balsa et al. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 9, 897-900
- 37 J.J. Cush, A. Kavanaugh, C.M. Stein. *Rheumatology. Diagnosis and Therapeutics. 2nd ed.* Lippincot Williams and Wilkins, 2005, 326-328
- 38 Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина. Ревматоидный артрит. М., 2001, 62-69
- 39 A.E. Voskuyl, J.M.W. Hazes, A.H. Zwinderman et al. Diagnostic strategy for assesment of rheumatoid vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 5, 407-413
- 40 Д. Е. Каратаев, Ю. А. Олюнин. К вопросу о классификации ревматоидного артрита. *Научно-практич. ревматол.* 2008, 1,
- 41 Российская классификация ревматоидного артрита. *Научно-практич. ревматол.*, 2008, 1,

Поступила 14.01.08