



## ВНЕСУСТАВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Иноятуллаев Мухриддин Эркинович

Бухарский областной многопрофильный медицинский центр  
Бухара, Узбекистан

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7496277>

### ARTICLE INFO

Received: 22<sup>th</sup> November 2022

Accepted: 30<sup>th</sup> December 2022

Online: 31<sup>th</sup> December 2022

### KEY WORDS

Ревматоидный артрит,  
внесуставные проявления,  
синдром Шегрена,  
ревматоидные узелки,  
ревматоидный васкулит.

### ABSTRACT

*Ревматоидный артрит (РА) - одно из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний со сложным патогенезом. Ревматоидный артрит характеризуется стойким синовитом, системным воспалением и аутоантителами (особенно к ревматоидному фактору и цитруллиновому пептиду). 50% риска развития ревматоидного артрита связано с генетическими факторами. Курение является основным экологическим риском. В промышленно развитых странах ревматоидным артритом страдают 0,5-1,0% взрослых, с 5-50 на 100 000 новых случаев ежегодно. Заболевание наиболее характерно для женщин и пожилых людей. Неконтролируемый активный ревматоидный артрит вызывает поражение суставов, инвалидность, снижение качества жизни, сердечно-сосудистые и другие сопутствующие заболевания.*

**Введение.** РА страдают около 0,5-2% популяции, что составляет примерно 63 миллиона больных РА в мире. Поражает все возрастные группы, чаще 40-70 лет. Женщины болеют в 2 раза чаще мужчин. Ревматоидный артрит является относительно распространенным заболеванием, поражающим мужчин и женщин в расцвете сил. Только 30% причин ревматоидного артрита можно отнести к генетическим факторам; остальные остаются невыясненными. Описательные и аналитические эпидемиологические методы могут

привести к лучшему пониманию причинных, провоцирующих и модулирующих факторов ревматоидного артрита.

Внесуставные поражения при ревматоидном артрите

- Ревматоидные узелки
- Кожный васкулит (язвенно-некротический, инфаркты ногтевого ложа, дигитальный артериит)
- Нейропатия (мононеврит, полиневрит)
- Плеврит, перикардит
- Генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия



- Сухой синдром (синдром Шегрена), эписклерит

- Синдром Рейно

Внесуставные проявления наблюдаются у 20-40% больных РА, в том числе тяжелые – у 1-20% - [33; 30]. По данным когортного исследования ERAS, в рамках которого 1429 больных РА наблюдали в течение в среднем 9 лет, наиболее частыми внесуставными проявлениями заболевания были ревматоидные узелки (32%), синдром Шегрена (10%), феномен Рейно (10%) и поражение легких (5%), реже встречались васкулит (3%), нейромиопатии (1%) и синдром Фелти (<1%) - [42]. Сходные данные были получены в ретроспективном исследовании у 609 больных РА, медиана длительности наблюдения которых составила около 11 лет. Кумулятивная частота внесуставных проявлений достигла 40,6%, в том числе ревматоидных узелков – 34,0%, синдрома Шегрена – 11,4%, фиброза легких – 6,8% - [41]. У 12,8% пациентов были выявлены тяжелые внесуставные проявления в соответствии с критериями, предложенными исследователями из Мальме (Швеция) - [40]: перикардит/плеврит, синдром Фелти, "большой" кожный васкулит, невропатия, поражение органа зрения (склерит, эписклерит или васкулит сетчатки), гломерулонефрит или васкулит с поражением других органов. Следует учитывать, что любые данные о частоте внесуставных проявлений РА относительно, так как они зависят от длительности наблюдения пациентов, критериев оценки и методов исследования. Например, очевидно, что частота диагностики ИЗЛ при

компьютерной томографии высокого разрешения будет выше, чем при обычной рентгенографии легких, а небольшой выпот в полости перикарда может быть выявлен только с помощью эхокардиографии, которую проводят далеко не всем больным РА.

Ревматоидный васкулит, который поражает сосуды небольшого и среднего диаметра практически любых органов, – это нечастое внесуставное проявление РА, которое наблюдается у 2-3% больных. В последние годы частота ревматоидного васкулита снизилась, по-видимому, на фоне более ранней и агрессивной терапии РА. К факторам риска развития ревматоидного васкулита относят мужской пол, серопозитивность, длительное и более тяжелое течение РА, в том числе наличие ревматоидных узелков и эрозий суставных поверхностей, а также оперативные вмешательства на суставах.

У 90% больных ревматоидным васкулитом развивается поражение кожи: дигитальные инфаркты, незаживающие язвы, пальпируемая пурпура, гангренозная пиодермия. К характерным проявлениям васкулита относят также поражение периферической нервной системы (сенсорная и/или двигательная полиневропатия, множественный мононеврит) и органа зрения (склерит, эписклерит, язвенный кератит, васкулит сосудов сетчатки), реже встречается поражение других органов, в том числе легких, почек, желудочно-кишечного тракта, сердца. Примером ревматоидного васкулита у мужчины с тяжелым серопозитивным РА может служить следующее наблюдение.



Возможные варианты поражения почек при РА включают в себя гломерулонефрит, ААамилоидоз, ревматоидный васкулит и различные формы лекарственной нефропатии (табл. 1). В отличие от СКВ, хронический гломерулонефрит при РА встречается редко, в то время как частота АА-амилоидоза при этом заболевании, наоборот, выше, чем при СКВ. В прошлом важную роль в этиологии поражения почек у больных РА играли нефротоксичные лекарственные средства, такие как D-пеницилламин, циклоспорин, препараты золота, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). В последние годы широкое применение более безопасных БПВП, в том числе метотрексата, лефлуномида и сульфасалазина, а также ГИБП привело к снижению доли лекарственной нефропатии в структуре поражения почек у больных РА. Тем не менее, многие пациенты с РА по-прежнему нередко принимают НПВП, которые могут вызвать интерстициальный нефрит. Кроме того, более ранняя и агрессивная базисная

терапия привела к снижению частоты АА-амилоидоза у пациентов с РА, хотя он остается одним из основных вариантов нефропатии при этом заболевании. Например, в клинике им. Е.М. Тареева АА-амилоидоз при гистологическом исследовании почечных биоптатов был диагностирован у 41% больных РА с нефропатией. Сходные данные приводят и некоторые другие авторы. Развитие АА-амилоидоза ассоциировалось с большей длительностью заболевания (>15 лет) и недостаточным контролем воспаления, характеризовавшимся стойким повышением уровня СРБ (>15 мг/л). Другим частым вариантом поражения почек при РА является мезангиопролиферативный гломерулонефрит, реже встречаются другие формы нефропатии, в том числе мембранозный гломерулонефрит, болезнь минимальных изменений, фокальный сегментарный гломерулосклероз.

Таблица 1.

Варианты поражения почек при РА
Гломерулонефрит
- Мезангиопролиферативный гломерулонефрит
- IgA-нефропатия
- Мембранозный гломерулонефрит (медикаментозный и немедикаментозный)
- Болезнь минимальных изменений
- Фокальный сегментарный гломерулосклероз
Интерстициальный нефрит
- НПВП
Папиллярный некроз
- Лекарства
Ревматоидный васкулит
ХБП, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Пожилой возраст



- Артериальная гипертония

- Сахарный диабет

Клинические проявления поражения почек включают в себя протеинурию, изменения мочевого осадка и/или снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации. Нарастающая протеинурия с развитием нефротического синдрома, не сопровождающаяся изменениями мочевого осадка и артериальной гипертонией, наблюдается при амилоидозе почек, а также при мембранозной нефропатии, в то время как мезангиопролиферативный гломерулонефрит при РА обычно характеризуется легким течением и редким развитием нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности. Следует отметить, что изменения в моче и клинические симптомы не позволяют надежно предсказать тип поражения почек при РА, поэтому пациентам с необъяснимыми протеинурией и хронической болезнью почек показана биопсия почки.

Несмотря на относительную редкость развития хронического гломерулонефрита и АА-амилоидоза, ХБП встречается более чем у половины больных РА, а частота ее превышает таковую в общей популяции. Например, в недавно опубликованном ретроспективном исследовании, проведенном в Японии, исходно ХБП была выявлена у 24,5% из 1077 больных РА, в том числе снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – у 20,6%, протеинурия – у 8,0%, снижение рСКФ и протеинурия – у 4,1%. Кумулятивная частота развития ХБП и дисфункции

почек в течение 10 лет достигла 62,5% и 49,9%, соответственно. Nickson и соавт, наблюдали развитие дисфункции почек в течение 20 лет у 25,1% из 739 больных РА без исходного снижения рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Важную роль в развитии ХБП при РА играют сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет, а также возраст. По данным United States Renal Data System (USRDS), причинами поражения почек у 3754 больных РА с терминальной хронической почечной недостаточностью в 33,5% случаев был сахарный диабет, а в 30,6% – артериальная гипертония, в то время как совокупная доля амилоидоза, васкулита и анальгетической нефропатии составляла всего 10,0%. Как и в общей популяции, ХБП у больных РА ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых исходов и смерти.

Важное значение для профилактики развития и прогрессирования АА-амилоидоза и хронического гломерулонефрита у больных РА имеет адекватная базисная терапия, обеспечивающая стойкое подавление воспалительной активности. В когортном исследовании у 20757 американских ветеранов войн с РА терапия ГИБП, начатая у 4617 пациентов, ассоциировалась с достоверным снижением риска развития ХБП и замедлением снижения рСКФ. При лекарственной нефропатии в первую очередь следует отменить лекарственный препарат, вызвавший поражение почек. Наличие ХБП следует учитывать при выборе



противовоспалительных препаратов и их доз. Например, метотрексат и НПВП противопоказаны больным с клиренсом креатинина  $\leq 30$  мл/мин, а дозу тофацитиниба следует снизить до 5 мг один раз в день у пациентов с клиренсом креатинина  $\leq 50$  мл/мин. В то же время коррекция доз ГИБП, в том числе ингибиторов ФНО- $\alpha$ , ритуксимаба, абатацепта, тоцилизумаба и сарилумаба, у пациентов с ХБП не требуется.

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»), примененные при изучении распространенности этих признаков и влияния на выживаемость большой группы тщательно и длительно прослеженных больных РА шведов.

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.

**«МАЛЬМО-КРИТЕРИИ» ВНЕСУСТАВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ РА.**

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 перикаритом. 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 Синдром 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, сиалография или скинтиграфия слюнных желез, или их лимфоидная инфильтрация, выявленная на биопсии

12 Вторичный синдром Шегрена Два из трех критериев: сухой кератоконъюнктивит, ксеростомия, серологические признаки: РФ, АНФ, анти-Кo (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 бронхолитом 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

Поражение других органов, не входящие в МАЛЬМО Критерии встречаются очень

редко. Есть сообщения о случаях у больных с ревматоидным артритом (РА), у которого развилось подтвержденное биопсией поражение яичка васкулитом на фоне множественного мононеврита. Ревматоидный артрит (РА), который обусловлен стойкой активацией иммунной системы, в первую очередь поражает суставы. В нескольких отчетах оценивался риск повреждения половых желез у пациентов с артритом с потенциальными атрибутивными факторами риска, такими как лечение противоревматическими препаратами, модифицирующими заболевание, и влияние самого заболевания. Снижение мужской фертильности считается серьезным осложнением ревматоидного артрита. У мужчин с РА, не принимающих преднизолон, значительно повышен уровень ФСГ и ЛГ при нормальном уровне тестостерона, что свидетельствует о состоянии компенсированной частичной недостаточности гонад. Пациенты мужского пола с РА, принимающие низкие дозы преднизолона, имеют более низкие уровни тестостерона и гонадотропина, что свидетельствует о том, что преднизолон может подавлять гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную ось. Поскольку тестостерон влияет на иммунную функцию, а также на костный и мышечный метаболизм, дефицит андрогенов у некоторых мужчин с ревматоидным артритом может predispose этих пациентов к более тяжелому заболеванию и увеличению осложнений стероидной терапии, таких как миопатия и остеопороз. Поражение яичек обычно



описывается у пациентов с длительно болеющим ревматоидным артритом (РА). Тестикулярный васкулит является очень редким внесуставным проявлением ревматоидного артрита (РА).

Снижение биосинтеза стероидов в яичках может способствовать дефициту тестостерона в сыворотке, наблюдаемому у мужчин с ревматоидным артритом.

Выводы: Тестикулярный васкулит (ТВ) может быть частью системного (тестикулярного) васкулита (СТВ) или может существовать как моноорганный/изолированный

(тестикулярный) васкулит (ИТВ). Таким образом, ТВ возникает как ИТВ у мужчин, обычно проявляющихся тестикулярной массой при отсутствии системных симптомов и нормальных лабораторных результатах. У большинства пациентов с ИТВ изначально подозревают новообразование яичка, и ТВ - неожиданная находка. После хирургического удаления ИТВ не требует системной терапии. Узелковый полиартериит — системный васкулит, наиболее часто связанный с поражением яичек.

## References:

1. Валиева М.Ю., Максумова Д.К., Ганиева И.У., Валиева З.С. Особенности распространения ревматоидного артрита среди неорганизованного населения Андижанской области // Вопросы науки и образования 2020, 23(107), 51-53.
2. Власова Г.А., Перминова С.Г., Кошелева Н.М., Веюкова М.А. Влияние терапии иммуно-воспалительных ревматических заболеваний на репродуктивную функцию // Акушерство и гинекология 2021, 7, 53-60/
3. Ибрагимова Д.Т. Внесуставные проявления ревматоидного артрита у детей // Молодой ученый 2019, 12(250), 44-46.
4. Карсанова А.Л. Ревматоидный артрит // Тенденции развития науки и образования 2022, 86-3, 74-75.
5. Mukhidinovna, Saidova M., and Khamroeva Y. Saidovna. "Cardiovascular Risk in Patients with Systemic Scleroderma." International Journal on Orange Technologies, vol. 3, no. 3, 2021, pp. 45-49, doi:10.31149/ijot.v3i3.1371.
6. Саидова М. М. Оценка параметров толщины интима-медиа сонных артерий как раннего предиктора развития атеросклероза у больных ревматоидным артритом //Журнал кардиореспираторных исследований. – 2022. – Т. 3. – №. 1.
7. Саидова М.М., Камилова У.К. Сердечно-сосудистый риск по шкале mscore у больных ревматоидным артритом // ежж. 2019. №S1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/serdechno-sosudistyuy-risk-po-shkale-mscore-u-bolnyh-revmatoidnym-artritom> (дата обращения: 25.11.2022).
8. Саидова М. М., Камилова У. К. Анализ встречаемости кардиоваскулярной коморбидности у больных ревматоидным артритом //Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема. – 2017. – С. 41-42.
9. Саидова М. М., Хамроева Ю. С. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ //Новый день в медицине. – 2021. – №. 1. – С. 265-269.



10. Саидова М. М., Хамроева Ю. С. Cardiovascular risk in patients with systemic scleroderma //новый день в медицине. – 2020. – №. 1. – с. 367-370.
11. Саидова М. М. Ревматоид артрит билан касалланган беморларда кардиоваскуляр патологиянинг ривожланиши ва авж олишини прогнозлаш. – 2020.
12. Саидова, М. М., У. К. Камилова, and Б. К. Юсупалиев. "Оценка параметра толщины интима-медиа сонных артерий у больных ревматоидным артритом." IV межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов.–Рязань. 2018.
13. Саидова, М. М. "Кардиоваскулярная комарбидность у больных ревматоидным артритом." II Межрегиональная конференция кардиологов и терапевтов.–Ульяновск. 2016. 3. – №. 1.