

В.М. Хоменко
О.І. Остапчук
Н.В. Кузьміна
Л.В. Бурдейна
В.А. Биков
М.А. Станіславчук

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: ревматоїдний
артрит, позасуглобові прояви.

СПЕКТР ТА ЧАСТОТА ПОЗАСУГЛОБОВИХ ПРОЯВІВ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Пацієнти з ревматоїдним артритом (РА) демонструють наявність клінічної симптоматики з боку інших органів та систем, яка може бути визначальною щодо перебігу та прогнозу захворювання. **Мета дослідження:** за даними літературних джерел проаналізувати частоту та спектр системних проявів РА, їх зв'язок з демографічними та конституційними показниками, маркерами активності запального процесу, особливостями фармакотерапії. **Результати.** Найпоширенішим проявом РА з боку шкіри є ревматоїдні вузлики. Пацієнти з РА мають вищий ризик розвитку ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, фібриляції передсердь, інсульту, тромбоемболічних ускладнень. Найбільш типовими проявами ревматоїдного васкуліту є виразки шкіри, гангрена пальців, пурпура, що пальпується, та периферична нейропатія. Патологія органів дихання, спричинена РА, відзначається у кожного третього пацієнта, захворювання легень може бути спричинене токсичною дією ліків (метотрексат, лефлуномід тощо). Основні очні прояви РА включають хворобу Шегрена, склерит, епісклерит, ірит, увеїт, периферичний виразковий кератит. Ураження нирок при РА — вторинний амілоїдоз, гломерулонефрит, наслідок нефротоксичності ліків. У кожного п'ятого пацієнта виявлено РА, асоційований з фіброміалгією. Саркопенія та надмірна жирова маса у хворих на РА є несприятливим фактором щодо погіршення якості життя та розвитку інвалідності. Найпоширенішим психічним розладом при РА є депресія. Переважна більшість пацієнтів з РА мають помірну нормоцитарну гіпохромну анемію, вираженість якої асоціюється з похилим віком, жіночою статтю, низьким рівнем заліза, високим рівнем С-реактивного білка та швидкості осідання еритроцитів. **Висновки.** Позасуглобові прояви РА у пацієнта нерідко є поліорганными та асоціюються з високими титрами ревматоїдного фактора та антитілом до циклічного цитрулінового пептиду. Позасуглобові ураження при РА є маркером тяжкості захворювання та призводять до підвищення загальної захворюваності та передчасної смерті.

Менеджмент ревматоїдного артриту (РА) відповідно до сучасних рекомендацій Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR), Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR) [45, 56] спрямований на забезпечення адекватного контролю активності запального процесу за умови запобігання прогресуванню пошкодження суглобів. Основний підхід до лікування полягає в ранньому призначенні хворобомодифікуючих препаратів, що, згідно з висновками рандомізованих досліджень, забезпечує покращення якості життя пацієнтів та сприяє зниженню ризику розвитку ускладнень [44, 45, 56].

Незважаючи на те що ключовий патологічний процес при РА локалізується в суглобовому апараті, у пацієнтів нерідко відмічають наявність клінічної симптоматики з боку інших органів та систем, яка може бути визначальною щодо перебігу та прогнозу цього захворювання [30].

Позасуглобові прояви РА у пацієнта нерідко є поліорганными та асоціюються з високими титрами ревматоїдного фактора (РФ) та антитілом до циклічного цитрулінового пептиду [61]. Позасуглобове ураження при РА є маркером тяжкості захворювання та пов'язане з підвищенням загальної захворюваності та передчасної смерті [21, 62].

Перелік основних позасуглобових проявів РА [1, 30]:

1) **ревматоїдні вузлики** — підшкірні, неболючі, часто розташовані навколо суглобів, на розгинальній поверхні передпліччя, у зв'язках, можуть локалізуватися у внутрішніх органах;

2) **зміни в серцево-судинній системі** — перикардит (часто безсимптомний), міокардит, ендокардит (вада серця), легенева гіпертензія, підвищений ризик розвитку атеросклерозу, тромбоемболічні ускладнення;

3) **зміни в дихальній системі** — пульмоніт, плеврит (ексудативний, часто безсимптомний),

ревматоїдні вузлики в легенях (можливі їх фіброз, кальцифікація, інфікування), облітеруючий бронхіоліт, фіброз легень;

4) **зміни в органі зору** — синдром Шегрена (сухий кератокон'юнктивіт із десквамацією), склерит, увеїт, епісклерит, васкуліт сітківки та ін.;

5) **зміни в нирках** — інтерстиціальний нефрит, піелонефрит, амілоїдоз, можливо спричинені побічною дією ліків;

6) **зміни в нервовій системі** — синдром зап'ясткового каналу, полінейропатія, множинний мононеврит (асоційований із васкулітом), компресія корінців спинномозкових нервів унаслідок ураження суглобів шийного відділу хребта;

7) **інші** — васкуліт судин малого та середнього калібру, лімфаденопатія підщелепних, шийних, пахових і ліктьових лімфовузлів, спленомегалія, синдром Фелті.

Найпоширенішим проявом РА з боку шкіри є ревматоїдні вузлики. На певному етапі перебігу РА (початок захворювання) вони реєструються у невеличкій кількості пацієнтів, але через 3–5 років від початку хвороби частота виявлення РВ становить близько 30% [16]. У дослідженні, проведеному S. Bang та співавторами (2019), середня тривалість РА до появи ревматоїдних вузликів становила 11,6 року [9]. Характерні ознаки ревматоїдних вузликів такі: підшкірна та внутрішньошкірна локалізація, щільна консистенція, безболісність, відсутність змін шкіри над ними, відсутність спаяності з прилеглими тканинами, часте розташування в ділянці ліктів (зовнішня поверхня ліктьового відростка), сухожилля кисті, ахіллових сухожилля, волосистої частини голови, крижів, асоціація з високими титрами епітоспецифічних антитіл [33].

Ревматоїдні вузлики іноді можуть бути розташовані внутрішньоорганно, зокрема в перикарді, міокарді та клапанних структурах, що підтверджується даними ехокардіографії, починаючи з 1970-х років [8]. Симптоми, пов'язані з їх наявністю, — це порушення провідності серця, синкопальні стани, гостре порушення мозкового кровообігу внаслідок тромбоемболії, зумовленої клапанною патологією та порушеннями ритму серця. Виразкоутворення при РА може бути наслідком венозного стазу, недостатнього кровопостачання, нейтрофільної інфільтрації та/або васкуліту [46]. Хронічні виразки у пацієнтів з РА зазвичай спричинені поєднанням декількох факторів і для загоєння можуть потребувати агресивної імуносупресії [29].

Синдром Рейно є досить поширеним у пацієнтів з РА. Згідно з результатами дослідження J.E. Pope та співавторів (2008), зазначений прояв виявлено у кожного четвертого пацієнта [50]. За даними метааналізу 28 досліджень за участю 3730 пацієнтів з РА, синдром Рейно відмічено у 12,3% випадків [25].

Сітчасте ліведо не пов'язане безпосередньо з РА, хоча окремі дослідження вказують на вищу його частоту у пацієнтів із ревматоїдним васкулітом [11].

У пацієнтів з РА можуть фіксуватися ознаки перикардиту, міокардиту, ендокардиту, ураження коронарних артерій та провідної системи. Клінічні прояви перикардиту виявляють рідко. Перебіг,

як правило, безсимптомний, виявляється при ехокардіографії або фіксується на розтині. Рестриктивний перикардит з класичними ознаками тампонади серця відмічають вкрай рідко. Перикардит найчастіше виникає у пацієнтів з активним серопозитивним РА та іншими позасуглобовими проявами [15].

Міокардит при РА може бути гранулематозним або інтерстиціальним. Відзначається рідко, зазвичай асоціюється з активним запаленням суглобів та іншими позасуглобовими проявами. Гранулематозний міокардит має вищу специфічність для РА, тоді як інтерстиціальна форма при РА виявляється набагато рідше, ніж при системному червоному вовчаку [15].

Безпосереднє гранулематозне ураження ендокарда може спричинити мітральну недостатність. Ураження провідної системи є причиною розвитку атріовентрикулярної блокади. Ризик раптової смерті та інфаркту міокарда у пацієнтів з РА, за даними J. Avina-Zubieta та співавторів (2012), є вищим, ніж у загальній популяції [7].

Хоча традиційні чинники серцево-судинного ризику у пацієнтів з РА не відрізняються від таких у загальній популяції, епідеміологічні дані свідчать про те, що РА є незалежним фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) [64]. За даними A. Luque Ramos та співавторів (2019), частота інфаркту міокарда та серцевої недостатності у пацієнтів з РА реєструвалася приблизно вдвічі частіше порівняно з аналогічними особами без РА. На думку авторів, цей факт не може бути повністю пояснений впливом традиційних факторів ризику. До додаткових чинників можуть бути віднесені такі, як запальна кардіоміопатія та міопатія, спричинена лікарськими засобами (хлорохін, гідроксихлорохін). Окрім вищого ризику розвитку серцевої недостатності та ІХС, у пацієнтів з РА відмічають вищий ризик фібриляції передсердь та інсульту [37].

Прояви ревматоїдного васкуліту варіюють від некрозу кінчиків пальців до генералізованого тяжкого стану з вісцеральним артеріотомом та ознаками мультиорганної недостатності, що нагадує вузликовий поліартеріїт. Найбільш типовими проявами ревматоїдного васкуліту є виразки шкіри, гангрена пальців, пурпура, що пальпується, та периферична нейропатія (васкуліт «*vasa nervorum*»). Фактори ризику розвитку васкуліту у хворих на РА такі: куріння, супутнє захворювання периферичних судин, серопозитивність, тяжкий перебіг РА та наявність інших позасуглобових проявів цього захворювання [39].

Пацієнти з РА мають підвищений ризик розвитку атеросклерозу периферичних артерій і венозної тромбоемболії, включаючи тромбоемболію легеневої артерії [37]. За даними авторів, поширеність атеросклеротичного ураження периферичних артерій є більшою у пацієнтів з РА порівняно зі здоровими. Вчені вказують на наступні додаткові фактори ризику у хворих на РА: підвищені маркери запалення, наявність позасуглобових проявів та застосування глюкокортикоїдів (ГК). У дослідженні, яке порівнювало пацієнтів з РА, які не палять, з контрольною групою здорових осіб, які не палять, аномалії

периферичних артерій відмічені у значно більшій частині пацієнтів з РА (19% проти 5%) [18]. В іншому дослідженні наявність позасуглобових проявів РА виявилася незалежним фактором серцево-судинного ризику, причому ризик зазначено як більш ніж удвічі вищий у пацієнтів з тяжкими позасуглобовими ураженнями порівняно з тими, у кого ці прояви були відсутні [35]. У висновках популяційного дослідження, проведеного в Швеції [43], зазначено, що підвищення серцево-судинного ризику у пацієнтів з РА порівняно із загальною популяцією можна виявити упродовж першого року після встановлення діагнозу. Однак не зареєстровано подальшого підвищення аналізованих показників упродовж першої декади захворювання [28]. Серцево-судинний ризик охарактеризовано як особливо високий у пацієнтів, які потребували госпіталізації, хоча частка таких пацієнтів з діагнозом РА була зрівняна з такою у загальній популяції.

За даними A. Luque Ramos та співавторів (2019), у пацієнтів з РА порівняно зі здоровими особами венозна тромбоемболія відзначалася достовірно частіше [37]. Підвищення ризику венозної тромбоемболії можуть зумовлювати препарати з групи хворобомодифікуючих протиревматичних засобів, зокрема інгібітори янус-кінази [41]. У дослідженні H. Liang та співавторів (2019) ризик венозної тромбоемболії у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами фактора некрозу пухлин (ФНП)-альфа, а також іншими біологічними препаратами, виявився вищим порівняно з групою осіб, в яких це лікування не застосовували [36]. Автори зазначають, що, згідно з отриманими даними, виникнення венозної тромбоемболії у пацієнтів з РА пов'язане зі зміною, а не з початком біологічної терапії, що свідчить про те, що венозна тромбоемболія в цьому випадку може бути зумовлена високою активністю та поганим контролем захворювання, а не впливом біологічної терапії [36].

Ураження легень при РА спричиняють до 10–20% смертності таких пацієнтів, поступаючи лише серцево-судинним подіям [4]. За результатами проведеного дослідження, патологія дихальної системи виявлена у 30–40% хворих на РА, у 10–20% з них була його першим проявом. У хворих на РА можна виявити широкий спектр легеневих проявів, включаючи захворювання легеневої паренхіми, ураження плеври, запалення верхніх та нижніх дихальних шляхів. Клінічні, радіологічні та гістологічні зміни при РА відображають хронічну імунну активацію, підвищену сприйнятливості до інфекції (часто пов'язаної з імуносупресивними препаратами) або негативний медикаментозний вплив. Захворювання легень, спричинене ліками або іншими засобами, що застосовуються для лікування РА, може виникнути в результаті прямої легеневої токсичності (метотрексат, лефлуномід, інгібітори ФНП-альфа) або в результаті інфекційних ускладнень внаслідок імуносупресії (глюкокортикоїди, антицикотінова терапія).

Основні очні прояви РА включають хворобу Шегрена, склерит, епісклерит, ірит, увеїт, перифе-

ричний виразковий кератит, який може призвести до деструкції рогівки [17]. Сухий кератокон'юнктивіт, епісклерит, склерит, периферичний виразковий кератит та передній увеїт, за даними авторів, діагностовано у 29; 6; 5; 2 та 10% обстежених пацієнтів відповідно. Окрім того, зафіксовано низку ятрогенних уражень органа зору у хворих на РА. А саме: очні побічні реакції на прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) включали субкон'юнктивальні крововиливи та геморагічну ретинопатію, глюкокортикоїди спричиняли задню субкапсулярну катаракту та відкритокутову глаукому, прийом метотрексату у певній категорії пацієнтів асоціювався з появою ішемічної нейропатії зорового нерва та орбітальної неходжкінської лімфоми, найбільш частим побічним ефектом гідроксихлорохіну була кератопатія, застосування інгібіторів ФНП-альфа у частини пацієнтів визнано як причину парадоксального початку або рецидиву увеїту, невриту зорового нерва, демієлінізуючої нейропатії зорового нерва, хіазмопатії та окорухового паралічу.

Прояви з боку видільної системи у хворих на РА зумовлені розвитком вогнищового гломеруло-нефриту, зазвичай мезангіопрліферативного або мембранозного типу без швидкого прогресування ниркової дисфункції, і ревматоїдного васкуліту [38]. Найбільш виражена нефротоксична дія ліків, що застосовують для фармакотерапії РА, характерна для НПЗП, циклоспорину, Д-пеніциламіну, препаратів золота [53]. Існують окремі повідомлення про розвиток нефриту у пацієнтів, які отримували інгібітори ФНП-альфа [59]. Дослідження L. Nickson та співавторів (2014) продемонструвало, що у пацієнтів з РА частіше відмічають зниження функції нирок (згідно з показником швидкості клубочкової фільтрації <math>< 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2</math>), ніж у пацієнтів без РА. Виявлені тенденції автори пояснюють наявними при РА ураженнями серцево-судинної системи, дисліпидемією, підвищеними показниками швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивного білка (СРБ), а також застосуванням НПЗП [27]. У пацієнтів із тривалим запальним процесом може розвинути вторинний амілоїдоз. За даними I. Sorić Noman та співавторів (2021), контроль запального процесу за допомогою медикаментозної терапії призводить до зникнення протеїнурії та тканинних відкладень амілоїду [57].

Нерідко у пацієнтів з РА відмічають хронічний поширений біль, ознаки якого відповідають критеріям фіброміалгії [19]. Хронічний поширений біль і фіброміалгію виявляють у значній частині пацієнтів із РА, які більше пов'язані із серонегативним, ніж серопозитивним артритом. Згідно з результатами метааналізу [19], у кожного п'ятого пацієнта з РА виявлено асоційовану фіброміалгію. Відповідно до наведених даних у категорії пацієнтів «РА + фіброміалгія» зафіксовані вищий рівень болю, втоми, розладів сну та настрою, гірше фізичне та психічне здоров'я порівняно з пацієнтами без фіброміалгії [2, 19]. У пацієнтів з РА та фіброміалгією відмічено більш високі показники активності запального процесу порівняно з хворими на РА без фіброміалгії [2, 19, 58].

Зменшення маси тіла при РА реєструється, як правило, у пацієнтів літнього віку, а також в осіб з високими показниками активності запального процесу та високим індексом маси тіла до початку захворювання [14].

М'язова слабкість є поширеним симптомом РА, зумовленим як безпосередньо патологічним процесом у суглобах, так і ураженням м'язів внаслідок міозиту, васкуліту, дії ліків (медикаментозно-індукована міопатія). Агресивне аутоімунне ураження суглобів є причиною зниження рухливості внаслідок деструкції та болю, що, своєю чергою, призводить до атрофії м'язів [14]. До ліків, що найчастіше є причиною медикаментозно-індукованої міопатії, належать глюкокортикоїди, протималярійні препарати, статини [12, 24, 63].

Існує значна варіабельність даних щодо дози глюкокортикоїдів та тривалості застосування, при яких розвивається м'язова слабкість [42, 48]. Глюкокортикоїд-індукована міопатія може бути діагностована як при тривалому прийомі низьких доз глюкокортикоїдів (хронічна форма), так і при застосуванні високих доз (>60 мг метилпреднізолону), пульс-терапії (гостра форма). Хронічна форма розвивається через тижні або місяці після початку лікування глюкокортикоїдами і має типову картину слабкості м'язів нижніх та верхніх кінцівок. Гостра форма найчастіше виникає у відділенні інтенсивної терапії і зазвичай діагностується через декілька днів після початку застосування високих доз глюкокортикоїдів. Пацієнти зі стероїдною міопатією можуть також мати інші прояви побічної дії глюкокортикоїдів — місяцеподібне обличчя, стероїдний діабет, остеопороз тощо. Міопатія, індукована глюкокортикоїдами, є діагнозом виключення, який ґрунтується на анамнезі, тривалості їх застосування, а також відсутності інших її причин. Діагноз слід запідозрити, якщо слабкість розвивається в той час, коли основні ознаки РА (біль та скутість) регресують.

Протималярійні препарати, які використовуються для лікування РА (гідроксихлорохін і хлорохін), також можуть викликати м'язову слабкість як симптомом медикаментозно-індукованої міопатії. За даними ретроспективного аналізу 28 публікацій (1963–2020 рр.) щодо побічних дій цієї групи препаратів, патологію м'язів авторами зафіксовано у кожного другого з пацієнтів, які отримували хлорохін або гідроксихлорохін, причому 42,8% обстежених лікувалися з приводу РА [13].

Побічні дії з боку м'язової системи, що супроводжуються м'язовим болем (міопатія, міалгія, втома, підвищення рівня креатинфосфокінази), відмічають в середньому у 5–15% пацієнтів [49]. У дослідженні Abed та співавторів проаналізована частота міопатії у пацієнтів, які отримували статини упродовж періоду спостереження тривалістю 12 міс [3]. Авторами встановлено, що частота статин-індукованої міопатії становила 27,4% (найвища — при застосуванні симвастатину та найнижча — при застосуванні флувастатину та розувастатину). При лікуванні статинами дисліпідемії у хворого на РА слід пам'ятати про зазначену побічну дію цієї групи препаратів.

Хоча під час світлової мікроскопії м'язових біоптатів хворих на РА іноді можна побачити ознаки запальних змін м'язів, справжній поліміозит у цієї категорії пацієнтів із підвищеним рівнем креатинкінази в сироватці крові та типовими результатами електроміографії відмічається рідко [5].

Саркопенія та надмірна жирова маса у хворих на РА є несприятливим фактором з точки зору погіршення якості життя та розвитку інвалідності [32]. У цієї категорії пацієнтів часто фіксується збільшення жирової та зменшення м'язової частки в структурі тіла (саркопенія) навіть за умов нормального індексу маси тіла [22]. За результатами цього дослідження, відмінності в масі жиру між пацієнтами з РА та контрольною групою були більш значущими у жінок. Змінений склад тіла асоціювався зі зниженням функціонального статусу та підвищенням кардіо-метаболического ризику, що є несприятливим з точки зору прогнозу, особливо за умов високої активності основного захворювання. Згідно з висновком, зробленим М. Ormseth та співавторами, збільшення частки абдомінального вісцерального та епікардіального жиру є одним з негативних прогностичних факторів підвищеного кардіометаболического ризику та метаболічних синдромів у цієї категорії пацієнтів [47]. Дослідники вважають, що при визначенні ризику саркопенії слід враховувати вік пацієнтів, тривалість захворювання, ступінь активності запального процесу, серопозитивність, спосіб життя, а також особливості лікування (застосування хворобомодифікуючих протиревматичних засобів) [23].

У пацієнтів з РА можуть відмічати широкий спектр неврологічних проявів. Найпоширенішим психічним розладом при РА є депресія [40]. Симптоми депресії пов'язані з посиленням болю, втомою та втратою працездатності [20]. Окрім того, депресія є незалежним фактором ризику смертності у хворих на РА [6]. За результатами метааналізу, до якого увійшли 72 дослідження (13 189 пацієнтів з РА), встановлено, що частота виявлення ознак депресії у пацієнтів з РА становила 38,8% [40]. За висновками авторів, незрозуміло, депресія спричинена негативним когнітивним сприйняттям, поведінковими тенденціями чи імуноопосередкованими процесами.

Наявність ревматоїдного васкуліту може зумовлювати патологію периферичної та/або центральної нервової системи. Синдром зап'ясткового каналу є найпоширенішим неврологічним проявом при РА. Окрім того, у хворих на РА можуть розвиватися мієлопатія, радикулопатія, мононеврит або симетрична полінейропатія [51].

У літературі описана ціла низка гематологічних проявів РА, більшість з яких пов'язана з активністю або тяжкістю захворювання.

Анемія зазвичай наявна у більшості пацієнтів з активним РА. У переважної більшості пацієнтів відмічають помірну нормоцитарну гіпохромну анемію, вираженість якої асоціюється з похилим віком (>60 років), жіночою статтю, низьким рівнем заліза в сироватці крові, високим рівнем СРБ та ШОЕ [60]. Нейтропенія, наявна при синдромі Фелті, може по-

требувати терапевтичних втручань, тоді як реактивний тромбоцитоз та еозинofilія, як правило, корелюють з активністю захворювання і самі по собі не потребують лікування.

Синдром Фелті є рідкісним позасуглобовим проявом РА, що включає серопозитивний РА, нейтропенію та спленомегалію. Поширеність синдрому Фелті у пацієнтів з РА становить близько 1–3% [55]. З розвитком фармакотерапії РА, зокрема, збільшенням застосування метотрексату та біологічних препаратів, ризик синдрому Фелті знижується, а поширеність є досить низькою [10]. Синдром Фелті розвивається приблизно через 16,1 року після дебюту РА, зазвичай у пацієнтів з підвищеним ризиком та обтяженим сімейним анамнезом. Захворювання має аналогічний з РА перебіг, більше уражує європеїдну популяцію порівняно з особами афроамериканського походження [9, 34].

Крупнозернистий лімфоцитарний лейкоз (синдром LGLL (large granular lymphocyte leukemia)), також відомий як псевдосиндром Фелті, слід відрізнити від синдрому Фелті. У пацієнтів з LGLL-лейкемією відмічають багато циркулюючих специфічних лімфоцитів, нейтропенію, спленомегалію та часті інфекції [52]. Захворювання характеризується повільно-прогресуючим і часто безсимптомним перебігом. Однак приблизно в 50% випадків потребує імуносупресивного лікування через тяжку трансфузійно-залежну анемію, тяжку нейтропенію або помірну нейтропенію із супутніми рецидивуючими інфекціями [65].

У пацієнтів з РА відмічають підвищений ризик лімфоми [31]. Слід зазначити, що це характерно як для пацієнтів, які отримують метотрексат, так і для тих, хто має активне захворювання та не застосовує метотрексат або інші імуносупресивні засоби.

Нейтропенія або лімфопенія можуть виникнути при застосуванні інгібіторів ФНП-альфа та інших засобів, включаючи інгібітори інтерлейкіну-6 та інгібітори янус-кінази. Пригнічення кісткового мозку є типовим побічним ефектом при застосуванні імуносупресивних засобів [26, 54].

Впровадження стандартів лікування РА із застосуванням хворобомодифікуючих протиревматичних засобів значно збільшило тривалість та покращило якість життя хворих на РА. Однак менеджмент позасуглобових проявів РА та його ускладнень залишається суттєвою проблемою й досі. Таким чином, саме ревматологи відіграють ключову роль у визначенні стратегії лікування хворих на РА із системними проявами, а також у координації професійної співпраці з лікарями інших спеціальностей.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В.М., Шуба Н.М., Борткевич О.П. та ін. (2021) Ревматичні хвороби. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Навчальний посібник К., Моріон, 400 с.
2. Перебетюк Л.С., Станіславчук М.А. (2015) Поширеність та клінічні особливості фібриналгії за критеріями ACR1990, MACR2010 та шкалою SIQR в українській когорті хворих на ревматоїдний артрит. Український ревматологічний журнал, 3: 40–45.

3. Abed W., Abujbara M., Batiha A. et al. (2022) Statin Induced Myopathy Among Patients Attending the National Center for Diabetes, endocrinology, & genetics. *Ann. Med. Surg. (Lond)*, 74: 103304.
4. Alunno A., Gerli R., Giacomelli R. et al. (2017) Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis. *Biomed. Res. Int.*, 2017: 7915340.
5. Ancuța C., Pomirleanu D.C., Anton C.R. et al. (2014) Rheumatoid myositis, myth or reality? A clinical, imaging and histological study. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 55(3): 781–5.
6. Ang D.C., Choi H., Kroenke K. et al. (2005) Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 32(6): 1013–9.
7. Avina-Zubieta J., Thomas J., Sadatsafavi M. et al. (2012) Risk of incident Cardiovascular Events in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis of Observational Studies. *Ann. Rheum. Dis.*, 71: 1524–1529.
8. Bacon P.A., Gibson D.G. (1974) Cardiac involvement in rheumatoid arthritis. An echocardiographic study. *Ann. Rheum. Dis.*, 33(1): 20–24.
9. Bang S., Kim Y., Jang K. et al. (2019) Clinicopathologic features of rheumatoid nodules: a retrospective analysis. *Clin. Rheumatol.*, 38(11): 3041–3048.
10. Bartels C.M., Bell C.L., Shinki K. et al. (2010) Changing trends in serious extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis among United State veterans over 20 years. *Rheumatology (Oxford)*, 49(9): 1670–5.
11. Berman S., Bucher J., Koyfman A. et al. (2018) Emergent complications of rheumatoid arthritis. *J. Emerg. Med.*, 55(5): 647–58.
12. Biguetti C.C., Junior J.F.S., Fiedler M.W. et al. (2021) The toxic effects of chloroquine and hydroxychloroquine on skeletal muscle: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.*, 11(1): 6589.
13. Carvalho A.A.S. (2020) Side Effects of Chloroquine and Hydroxychloroquine on Skeletal Muscle: a Narrative Review. *Curr. Pharmacol. Rep.*, 6(6): 364–372.
14. Casanova-Valve N., Constantin-Teodosiu D., Filer A. et al. (2020) Skeletal muscle dysregulation in rheumatoid arthritis: Metabolic and molecular markers in a rodent model and patients. *PLoS One*, 15(7): e0235702.
15. Castañeda S., González-Juanatey C., González-Gay M.A. (2019) Sex and Cardiovascular Involvement in Inflammatory Joint Diseases. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 56(3): 278–292.
16. Conforti A., Di Cola I., Pavlych V. et al. (2021) Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmun. Rev.*, 20(2): 102735.
17. Dammacco R., Guerriero S., Alessio G. et al. (2022) Natural and iatrogenic ocular manifestations of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int. Ophthalmol.*, 42(2): 689–711.
18. del Rincón I., Haas R.W., Pogosian S. et al. (2005) Lower limb arterial incompressibility and obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 425.
19. Duffield S.J., Miller N., Zhao S. et al. (2018) Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 57: 1453.
20. Fifield J., Tennen H., Reisine S. et al. (1998) Depression and the long-term risk of pain, fatigue, and disability in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 41: 1851.
21. Gabriel S.E., Crowson C.S., Kremers H.M. et al. (2003) Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.*, 48(1): 54–8.
22. Giles J.T., Allison M., Blumenthal R.S. et al. (2010) Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthritis Rheum.*, 62(11): 3173–82.
23. Giles J.T., Ling S.M., Ferrucci L. et al. (2008) Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Rheum.*, 59(6): 807–15.
24. Gupta A., Gupta Y. (2013) Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 17(5): 913–6.
25. Hartmann P., Mohokum M., Schlattmann P. (2011) The association of Raynaud's syndrome with rheumatoid arthritis – a meta-analysis. *Clin. Rheumatol.*, 30: 1013–1019.

26. **Hastings R., Ding T., Butt S. et al.** (2010) Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 62(6): 764–9.
27. **Hickson L.J., Crowson C.S., Gabriel S.E. et al.** (2014) Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am. J. Kidney Dis.*, 63(2): 206–13.
28. **Holmqvist M.E., Neovius M., Eriksson J. et al.** (2012) Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization. *JAMA*, 308(13): 1350–6.
29. **Jebakumar A.J., Udayakumar P.D., Crowson C.S. et al.** (2014) Occurrence and effect of lower extremity ulcer in rheumatoid arthritis – a population-based Study. *J. Rheumatol.*, 41(3): 437–43.
30. **Davis J.M.** (2023) Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis. medilab.ir/uptodate/show/7511.
31. **Klein A., Polliack A., Gafter-Gvili A.** (2018) Rheumatoid arthritis and lymphoma: Incidence, pathogenesis, biology, and outcome. *Hematol. Oncol.*, 36(5): 733–739.
32. **Kramer H.R., Fontaine K.R., Bathon J.M. et al.** (2012) Muscle density in rheumatoid arthritis: associations with disease features and functional outcomes. *Arthritis Rheum.*, 64: 2438.
33. **Larid G., Pancarte M., Offer G. et al.** (2021) In Rheumatoid Arthritis Patients, HLA-DRB1*04:01 and Rheumatoid Nodules Are Associated With ACPA to a Particular Fibrin Epitope. *Front Immunol.*, 12: 692041.
34. **Lewis R.B.** (1980) Felty's syndrome in blacks. *Arthritis Rheum.*, 23(3): 377–8.
35. **Liang H., Danwada R., Guo D. et al.** (2019) Incidence of inpatient venous thromboembolism in treated patients with rheumatoid arthritis and the association with switching biologic or targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in the real-world setting. *RMD Open*, 5(2): e001013.
36. **Liang K.P., Liang K.V., Matteson E.L. et al.** (2006) Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. *Arthritis Rheum.*, 54(2): 642–8.
37. **Luque Ramos A., Redeker I., Hoffmann F. et al.** (2019) Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. *J. Rheumatol.*, 46(6): 564–571.
38. **Makino H., Yoshinaga Y., Yamasaki Y. et al.** (2002) Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of renal biopsy specimens from 100 patients. *Mod. Rheumatol.*, 12(2): 148–54.
39. **Makol A., Crowson C.S., Wetter D.A. et al.** (2014) Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)*, 53(5): 890–9.
40. **Matcham F., Rayner L., Steer S. et al.** (2013) The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 52: 2136–48.
41. **Mease P., Charles-Schoeman C., Cohen S. et al.** (2020) Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Ann. Rheum. Dis.*, 79(11): 1400–1413.
42. **Minetto M.A., Lanfranco F., Motta G. et al.** (2011) Steroid myopathy: some unresolved issues. *J. Endocrinol. Invest.*, 34(5): 370–5.
43. **Molander V., Bower H., Frisell T. et al.** (2021) Risk of venous thromboembolism in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity: a nationwide cohort study from Sweden. *Ann. Rheum. Dis.*, 80(2): 169–175.
44. **Moreland L.W.** (2023) General principles and overview of management of rheumatoid arthritis in adults. medilab.ir/uptodate/show/7516.
45. **Nikiphorou E., Santos E.J.F., Marques A. et al.** (2021) EULAR recommendations for the implementation of self-management strategies in patients with inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 80(10): 1278–1285.
46. **Oien R.F., Håkansson A., Hansen B.U.** (2001) Leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis a prospective study of aetiology, wound healing and pain reduction after pinch grafting. *Rheumatology (Oxford)*, 40(7): 816–20.
47. **Ormseth M.J., Lipson A., Alexopoulos N. et al.** (2013) Association of epicardial adipose tissue with cardiometabolic risk and metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 65(9): 1410–5.
48. **Pereira R.M., Freire de Carvalho J.** (2011) Glucocorticoid-induced myopathy. *Joint Bone Spine*, 78: 41–4.
49. **Pohjola-Sintonen S., Julkunen H.** (2014) Muscle-related adverse effects of statins. *Duodecim*, 130: 1622–1627.
50. **Pope J.E., Al-Bishri J., Al-Azem H. et al.** (2008) The temporal relationship of Raynaud's phenomenon and features of connective tissue disease in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 35: 2329.
51. **Rajeshwari B., Kumar S.** (2023) Rheumatoid Neuropathy: A Brief Overview. *Cureus*, 15(1): e34127.
52. **Rosenstein E.D., Kramer N.** (1991) Felty's and pseudo-Felty's syndromes. *Semin. Arthritis Rheum.*, 21(3): 129–42.
53. **Schiff M.H., Whelton A.** (2000) Renal toxicity associated with disease-modifying antirheumatic drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 30(3): 196–208.
54. **Shovman O., Shoenfeld Y., Langevitz P.** (2015) Tocilizumab-induced neutropenia in rheumatoid arthritis patients with previous history of neutropenia: case series and review of literature. *Immunol. Res.*, 61: 164–8.
55. **Sibley J.T., Haga M., Visram D.A. et al.** (1991) The clinical course of Felty's syndrome compared to matched controls. *J. Rheumatol.*, 18(8): 1163–7.
56. **Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L. Jr et al.** (2015) American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 68(1): 1–26.
57. **Sorić Hosman I., Kos I., Lamot L.** (2021) Serum Amyloid A in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Compendious Review of a Renowned Biomarker. *Front Immunol.*, 11: 631299.
58. **Sosa J., Karina Perez S., Julia Santa Cruz M.** (2017) M-DAS28, M-SDAI and M-CDAI. Performance in a Cohort of RA Patients with and without Concomitant Fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol.*, 2017: 69.
59. **Stokes M.B., Foster K., Markowitz G.S. et al.** (2005) Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol. Dial Transplant.*, 20(7): 1400–6.
60. **Sun Y., Liu J., Xin L. et al.** (2022) Factors influencing the Sharp score of 1057 patients with rheumatoid arthritis and anemia: a retrospective study. *J. Int. Med. Res.*, 50(3): 3000605221088560.
61. **Turesson C., Jacobsson L.T., Sturfelt G. et al.** (2007) Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 66(1): 59–64.
62. **Turesson C., O'Fallon W.M., Crowson C.S. et al.** (2002) Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 29(1): 62–7.
63. **Turner R.M., Pirmohamed M.** (2019) Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J. Clin. Med.*, 9(1): 22.
64. **Visseren F., Mach F., Smulders Y. et al.** (2021) ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.*, 42: 3227–3337.
65. **Zawit M., Bahaj W., Gurnari C. et al.** (2021) Large Granular Lymphocytic Leukemia: From Immunopathogenesis to Treatment of Refractory Disease. *Cancers (Basel)*, 13(17): 4418.

SPECTRUM AND FREQUENCY OF EXTRA-ARTICULAR MANIFESTATIONS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

**V.M. Khomenko, O.I. Ostapchuk,
N.V. Kuzminova, L.V. Burdeyna, V.A. Bykov,
M.A. Stanislavchuk**

*Vinnitsia National Medical University
named after M.I. Pirogov*

Abstract. *Patients with rheumatoid arthritis (RA) can demonstrate the presence of clinical symptoms of affecting other organs and systems that can be decisive for the course and prognosis of the disease. The purpose of the study:*

according to the literature sources, to analyze the frequency and spectrum of extra-articular manifestations of RA, their relationship with demographic and constitutional indicators, markers of the activity of RA, and features of pharmacotherapy. **Research results.** The most common manifestation of RA on the skin is rheumatoid nodules. Patients with RA have a higher risk of coronary heart disease, heart failure, atrial fibrillation, stroke, and thromboembolic complications. The most characteristic manifestations of rheumatoid vasculitis are skin ulcers, finger gangrene, palpable purpura, and peripheral neuropathy. Pathology of the respiratory organs caused by RA is observed in every third patient, lung disease can be caused also by the toxic effect of drugs (methotrexate, leflunomide, etc.). The main ocular manifestations of RA include Sjögren's disease, scleritis, episcleritis, iritis, uveitis, and peripheral ulcerative keratitis. Kidney damage in RA can be due to secondary

amyloidosis, glomerulonephritis, a consequence of nephrotoxicity of drugs. One in five patients has RA associated with fibromyalgia. Sarcopenia and excess fat mass in patients with RA is an unfavorable factor for the deterioration of the quality of life and the development of disability. The most common mental disorder in RA is depression. The vast majority of patients have moderate normocytic hypochromic anemia, the severity of which is associated with advanced age, female sex, low iron, and high levels of C-reactive protein and ESR. **Conclusions.** Extra-articular manifestations of RA are often multiorgan and associated with a high titer of rheumatoid factor and antibody to cyclic citrullinated peptide. Extra-articular lesions in RA are the marker of disease severity and lead to increased overall morbidity and premature mortality.

Key words: rheumatoid arthritis, extra-articular manifestations.

Відомості про авторів:

Хоменко Вікторія Миколаївна, доцент Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 1.
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. Тел.: (0432) 66-11-98.
21018, м. Вінниця, вул. Маріупольська, 54. Тел.: +38 (050) 649-98-26.
E-mail: vkhomenko73@gmail.com.
ORCID ID: 0000-0002-6013-9931

Остапчук Олена Іванівна, доцент Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 1.
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. Тел.: (0432) 66-11-98.
21018, м. Вінниця, вул. Степана Бандери, 21, кв. 24. Тел.: +38 (066) 449-50-33.
E-mail: eiostapchuk5@gmail.com.
ORCID ID: 0009-0003-4245-0675

Кузьміна Наталія Віталіївна, доктор медичних наук, професор Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 1.
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. Тел.: (0432) 66-11-98.
21027, м. Вінниця, вул. Космонавтів, буд. 42, кв.91. Тел.: +38 (050) 442-47-07.
E-mail: Kuzminova5517@gmail.com.
ORCID ID: 0000-0003-4718-8218

Бурдейна Людмила Валентинівна, доцент Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедра внутрішньої медицини № 1.
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. Тел.: (0432) 66-11-98.
21018, м. Вінниця, вул. Магістратська 156а, кв. 53–54. Тел.: +38 (050) 216-77-68.
E-mail: burdeuna@yahoo.com.
ORCID ID: 0000-0001-7450-7777

Биков Владислав Андрійович, лікар-інтерн Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю.
21000, м. Вінниця, Хмельницьке шосе, 104. Тел.: (0432) 43-80-45.
21003, м. Вінниця, вул. Маріупольська, 54. Тел.: +38 (066) 171-88-08.
E-mail: vlad.2b.byckov@gmail.com.
ORCID ID: 0009-0004-0813-7754

Станіславчук Микола Адамович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. Тел.: (0432) 57-05-72.
21018, м. Вінниця, вул. Р. Скалецького, 34-А, кв. 20. Тел.: +38 (050) 698-66-84.
E-mail: mstanislav53@yahoo.com.
ORCID ID: 0000-0001-8505-5999